

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 423**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2007 E 07744040 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2022793**

54 Título: **Nuevo compuesto heterocíclico o sal del mismo e intermedio del mismo**

30 Prioridad:

26.05.2006 JP 2006146588

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.07.2014

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)
2-5, 3-chome, Nishishinjuku, Shinjuku-ku
Tokyo 160-0023, JP y
TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KIYOTO, TARO;
ANDO, JUNICHI;
TANAKA, TADASHI;
TSUTSUI, YASUHIRO;
YOKOTANI, MAI;
NOGUCHI, TOSHIYA;
USHIYAMA, FUMIHITO;
URABE, HIROKI y
HORIKIRI, HIROMASA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 476 423 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevo compuesto heterocíclico o sal del mismo e intermedio del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos o sales de los mismos que tienen una fuerte actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas y bacterias resistentes, y se refiere a agentes antimicrobianos que contienen dichos compuestos o sales. La presente invención también se refiere a intermedios útiles para producir dichos compuestos.

10 **Técnica antecedente**

En la práctica clínica, se han usado varios tipos de antibióticos y agentes antimicrobianos sintéticos para tratar enfermedades infecciosas. Sin embargo, recientemente, se han notificado bacterias resistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina (MRSA), enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina (PRSP), y el tratamiento terapéutico de pacientes infectados con dichas bacterias resistentes es un aspecto crucial. Además, han aparecido bacterias resistentes a múltiples fármacos que han desarrollado resistencia a una pluralidad de fármacos. Las enfermedades infecciosas causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos son intratables y suponen graves problemas en todo el mundo.

Se ha deseado fuertemente el desarrollo de antibióticos eficaces de estas bacterias resistentes, y, por ejemplo, la publicación de patente internacional nº WO 99/07682 (documento patente 1) divulga compuestos de quinolona que son eficaces contra MRSA. La publicación de patente internacional WO 2004/002490 (documento patente 2) y el documento WO 2004/002992 (documento patente 3) divulgan compuestos para los cuales los mecanismos de trabajo son diferentes de los de los medicamentos convencionales. El documento WO 2006/014580 describe derivados de naftaleno, quinolina, quinoxalina y naftiridina como agentes antibacterianos.

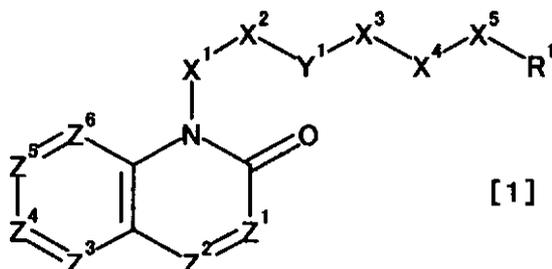
Documento de patente 1: Publicación de patente internacional Nº WO 99/07682
Documento patente 2: Publicación de patente internacional Nº WO 2004/002490
Documento patente 3: Publicación internacional Nº WO 2004/002992

El documento WO 02/066482 se refiere a compuestos para formar nanotubos. El compuesto 13 del documento WO 02/066482 se rechaza en la reivindicación 20 de la presente patente. El documento US 5.801.183 se refiere a antagonistas del receptor de gliina/NMDA. El compuesto del ejemplo 21 del documento US 5.801.183 se rechaza en la reivindicación 26 de la presente patente. El documento WO 2004/054974 se refiere a antagonistas de CCR5 para la inhibición de la replicación del VIH. El compuesto divulgado en la página 756 del mismo se rechaza en la reivindicación 26 de la presente patente. El documento CA 1088659 se refiere a colorantes láser. La 4-metil-7-amino-5,8-diazaquinolona-2 mencionada en la página 18 del mismo se rechaza en la reivindicación 26 de la presente patente. El documento WO 2006/125974 (publicado después de la fecha de prioridad de la presente patente) se refiere a aminopiperidina quinolinas y análogos azaisostéricos de las mismas que tienen actividad antibacteriana. La 3-cloro-4-cloro-6-hidroxi-1,5-naftiridina y la 8-cloro-7-fluoro-2-hidroxi-1,5-naftiridina mencionadas como intermedios en las páginas 86 y 88 del mismo, respectivamente, se rechazan en la reivindicación 26. *J. Org. Chem.* (1971), 36(10), 1331-1335 se refiere a la reacción de Meisenheimer en la serie de 1,5-naftiridina. El compuesto 3 del mismo se rechaza en la reivindicación 26.

Descripción de la Invención

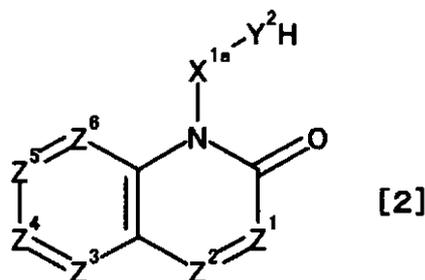
Se ha deseado el desarrollo de un medicamento que tiene una fuerte actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, y bacterias resistentes u que tiene una elevada seguridad. Además, se desea mucho un intermedio útil para producir este medicamento.

En dichas circunstancias, los presentes inventores han realizado intensos estudios y, como resultado, han hallado que un compuesto representado por una fórmula general [1]:

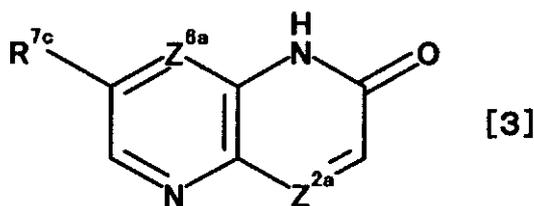


55

(en la que R¹ indica un grupo alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, arilo o heterocíclico; X¹ indica un grupo alquileo C₂₋₆ opcionalmente sustituido; X² indica un grupo representado por la fórmula general NR² (en la que R² indica un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido o un grupo protector imino) o un enlace; X³ indica un grupo representado por la fórmula general NR³ o CR⁴R⁵NR³ (en la que R³ indica un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido o un grupo protector imino; y R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido. o R⁴ y R⁵ juntos forman un grupo oxo) o un enlace; X⁴ indica un grupo alquileo inferior opcionalmente sustituido, alquencileno inferior o alquileno inferior o un enlace; X⁵ indica un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo representado por una fórmula general NR⁶ (en la que R⁶ indica un átomo de hidrógeno, es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido; alquencilo inferior o alquileno inferior o un grupo protector imino) o un enlace; Y¹ indica un residuo hidrocarburo alicíclico bivalente opcionalmente sustituido o un residuo de amina alicíclica bivalente opcionalmente sustituida; Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son iguales o diferentes y cada átomo de nitrógeno o un grupo representado por una fórmula general CR⁷ (en la que R⁷ indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo amino opcionalmente protegido o sustituido, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, alcoxi inferior, cicloalquiloxi, aralquiloxi, alcanóilo, ureido o heterocíclico monocíclico, o un grupo representado por una fórmula general Q¹CONR⁸R⁹, Q¹CO₂R¹⁰ o Q¹CN (en la que R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi inferior, alcanosulfonilo o heterocíclico monocíclico, o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que R⁸ y R⁹ se unen, un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido; R¹⁰ indica un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; y Q¹ indica un grupo alquileo inferior o alquencileno inferior opcionalmente sustituido o un enlace)), siempre que al menos uno de Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se aun átomo de nitrógeno) o una sal del mismo tiene una fuerte actividad antimicrobiana y elevada seguridad; y que un compuesto representado por una fórmula general [2]:



(en la que X^{1a} indica un grupo alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; Y² indica un grupo carbonilo opcionalmente; Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente; al menos uno de Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ indican un átomo de nitrógeno) y un compuesto representado por una fórmula general [3]:



en la que R^{7c} es un átomo de halógeno., un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo amino opcionalmente protegido o sustituido, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, alcoxi inferior, cicloalquiloxi, aralquiloxi, alcanóilo, ureido o heterocíclico monocíclico, o un grupo representado por una fórmula general Q¹CONR⁸R⁹, Q¹CO₂R¹⁰ o Q¹CN (en la que R⁸, R⁹, R¹⁰, y Q¹ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente); Z^{2a} y Z^{6a} son iguales o diferentes y son cada uno un átomo de nitrógeno o un grupo representado por una fórmula general CR⁷ (en la que R⁷ tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente)) son intermedios útiles para la producción de la fórmula general [1]. La presente invención se ha completado en consecuencia.

El compuesto de la fórmula general [1] o una sal del mismo tienen una fuerte actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas y bacterias resistentes, y tiene seguridad y, por tanto, es útil como un agente antimicrobiano excelente.

Los compuestos de las fórmulas generales [2] y [3] son útiles como intermedios para producir el compuesto de la fórmula general [1].

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona los compuestos de las reivindicaciones 1, 20 y 26.

Mejor modo de realización de la invención

El compuesto de la presente invención se describirá con detalle a continuación.

5 En esta descripción, a menos que se especifique lo contrario, un átomo de halógeno indica un átomo de flúor , un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; un grupo alquilo indica, por ejemplo, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y octilo, un grupo alquilo C₂-C₁₂ indica, por ejemplo, un grupo alquilo C₂₋₁₂ de cadena lineal o ramificada tal como etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y octilo, un grupo alquilo inferior indica un grupo alquilo C^g de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo e isopentilo; un grupo alqueno indica, por ejemplo, un grupo alqueno C₂₋₁₂ de cadena lineal o ramificada tal como vinilo, alilo, propenilo, iso-propenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo, un grupo alqueno indica un grupo alqueno C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada tal como vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo y hexenilo, un grupo alquino indica un grupo alquino C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada tal como etinilo, 2-propinilo y 2-butinilo;

Un grupo cicloalquilo indica, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; un grupo arilo indica, por ejemplo, tal como un grupo fenilo, naftilo, antraceno y fenantreno, un grupo aralquilo indica, por ejemplo, un grupo aralquilo C₁₋₆ tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo y naftilmetilo;

Un grupo alcoxi inferior indica un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi e isopentiloxi; un grupo cicloalquilo indica, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, un grupo aralquilo indica, por ejemplo, un grupo aralquilo C₁₋₆ tal como benciloxi y fenetiloxi; un grupo alcoxilquilo indica, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ tal como metoximetilo y 1-etoxietilo; un grupo aralquilo indica, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ tal como benciloximetilo y fenetiloximetilo;

Un grupo alqueno inferior indica un grupo alqueno C₁₋₆ tal como metileno, etileno, propileno, butileno y hexileno; un grupo alqueno C₂₋₄ indica, por ejemplo, un grupo alqueno C₂₋₄ tal como etileno, propileno y butileno; un grupo alqueno C₁₋₃ indica, por ejemplo, un grupo alqueno C₁₋₃ tal como metileno, etileno y propileno; un grupo alqueno inferior indica un grupo alqueno C₂₋₆ tal como vinileno, propileno, butileno y pentileno; un grupo alqueno inferior indica un grupo alqueno C₂₋₆ tal como etileno, propileno, butileno y pentileno;

Un grupo alcanoilo indica, por ejemplo, un grupo alcanoilo C₂₋₁₂ de cadena lineal o ramificada tal como acetilo, propionilo, butirilo; isovalerilo y pivaloilo; un grupo acilo indica, por ejemplo, un grupo formilo, un grupo alcanoilo C₂₋₁₂ de cadena lineal o ramificada tal como acetilo, propionilo, butirilo; isovalerilo y pivaloilo, un grupo aralquilo C₁₋₆ tal como bencilcarbonilo, un grupo carbonilo-hidrocarburo cíclico tal como benzoilo y naftoilo, un grupo carbonilo heterocíclico tal como nicotinoilo, tenoilo, pirrolidinocarbonilo y furoilo, un grupo succinilo, un grupo glutarilo, un grupo maleoilo, un grupo ftaloilo, un grupo α-aminoalcanoilo de cadena lineal o ramificada que tiene un N-terminal opcionalmente protegido, que deriva de un aminoácido (el aminoácido es, por ejemplo, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina e hidroxiprolina);

Un grupo acilalquilo indica, por ejemplo, tal como un grupo acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo, p-metoxibenzoilmetilo y 1-benzoiletilo; un grupo aciloxi indica, por ejemplo, un grupo alcanoiloxi C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada tal como acetiloxi y propioniloxi, y un grupo aroiloxi tal como benzoiloxi; un grupo acilalquilo indica, por ejemplo, tal como un grupo acetoximetilo, propioniloximetilo y pivaloiloximetilo;

Un grupo alcoxicarbonilo indica, por ejemplo, un grupo alquiloalcoxicarbonilo C₁₋₁₂ de cadena lineal o ramificada tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 2-etilhexiloxi-carbonilo, terc-butoxicarbonilo y terc-pentiloxi-carbonilo; un grupo alquiloalcoxicarbonilo indica, por ejemplo, un grupo aralquiloalcoxicarbonilo C₁₋₆ tal como bencilalcoxicarbonilo y fenetilalcoxicarbonilo; un grupo alquiloalcoxicarbonilo indica, por ejemplo, un grupo fenilalcoxicarbonilo;

Un grupo alquiltio indica, por ejemplo, un grupo alquiltio C₁₋₆ tal como metiltio, etiltio y propiltio; Un grupo ariltio indica, por ejemplo, un grupo feniltio; un grupo alquiltioalquilo indica, por ejemplo, un grupo alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ tal como metiltiometilo, etiltiometilo y propiltiometilo; un grupo alquiltioalquilo indica, por ejemplo, tal como un grupo (feniltio)metilo y 2-(p-nitrofeniltio)etilo; un grupo alcanosulfonilo indica, por ejemplo, un grupo alcanosulfonilo C₁₋₆ tal como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etanosulfonilo y propanosulfonilo; un grupo arilsulfonilo indica, por ejemplo, un grupo tal como bencenosulfonilo, toluenosulfonilo y naftaleno-sulfonilo;

Un grupo arilsulfonilalquilo indica, por ejemplo, un grupo p-toluenosulfoniletilo; un grupo alcanosulfoniloxi indica un grupo alcanosulfoniloxi C₁₋₆ tal como metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y etanosulfoniloxi; un grupo arilsulfoniloxi indica, por ejemplo, un grupo tal como bencenosulfoniloxi y toluenosulfoniloxi;

65

- 5 Un grupo alquilamino inferior indica un grupo mono-alquilamino C₁₋₆ tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino y pentilamino, un grupo cicloalquilamino C₃₋₆ tal como ciclopropilamino, ciclobutilamino y ciclopentilamino, un grupo dialquilamino C₁₋₆ tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y dibutilamino; un grupo amino cíclico indica, por ejemplo, un grupo tal como piperazinilo, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo; un grupo heterocíclico que contiene oxígeno indica, por ejemplo, un grupo tal como 2-tetrahidro- piranilo y 2-tetrahidrofuranilo; un grupo heterocíclico que contiene azufre indica, por ejemplo, un grupo tetrahidrotiopiranilo;
- 10 Un grupo alquilo heterocíclico que contiene oxígeno indica, por ejemplo, un grupo 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo alquilo heterocíclico que contiene nitrógeno indica, por ejemplo, un grupo tal como ftalimidometilo y succinimidometilo; un grupo heterocíclicloxycarbonilo indica, por ejemplo, un grupo tal como 2-furfuriloxycarbonilo y 8-quinoliloxycarbonilo;
- 15 Un grupo cicloalquilideno indica, por ejemplo, un grupo tal como ciclopentilideno y ciclohexilideno; un grupo aralquilideno indica, por ejemplo, un grupo tal como bencilideno y naftilmetileno; un grupo dialquilaminoalquilideno indica, por ejemplo, un grupo tal como N,N-dimetilaminometileno y N,N-dietilaminometileno; un grupo alquilideno heterocíclico que contiene nitrógeno indica, por ejemplo, un grupo 3-hidroxi-4-piridilmetileno;
- 20 Un grupo diarilfosforilo indica, por ejemplo, un grupo difenilfosforilo; un grupo di(aralquil)fosforilo indica, por ejemplo, un grupo dibencilfosforilo; un grupo sililo sustituido indica, por ejemplo, un grupo tal como trimetilsililo, trietilsililo y tributisililo; un grupo alquilsililalquilo indica, por ejemplo, un grupo 2-(trimetilsililetilo);
- 25 Un grupo heterocíclico monocíclico indica furilo, furfurilo, tienilo, 2-tienilo, 2--pirrolilo, imidazolilo, 3-pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, furazolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, piperazinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 2-piperazinilo, 2-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo o piranilo; un grupo heterocíclico bicíclico indica benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, 1H-indazolilo, purinilo, coumarinilo, cromenilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, quinuclidinilo, 1,3-benzodioxanilo, 1,4-benzodioxanilo, benzomorfolinilo, benzomorfolonilo,
- 30 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido(4,3-b)(1,4)oxazin-7-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzotiazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-ilo, (1,3)dioxolo(4,5-c)piridin-6-ilo, 6-óxido-2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo, 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo o
- 35 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ilo; un grupo heterocíclico tricíclico indica tiantren-2-ilo, xanten-2-ilo, fenoxatiin-2-ilo, 4aH-carbazol-2-ilo, carbazol-2-ilo, fenantridin-3-ilo, acridin-2-ilo, perimidin-2-ilo, fenantrolin-3-ilo, fenazin-1-ilo, fenotiazin-2-ilo, fenoxazin-2-ilo o 2,3-dihidro-5-oxo-(1H,5H)-benzo(IJ)quinolin-6-ilo; un grupo heterocíclico indica un grupo heterocíclico monocíclico, heterocíclico bicíclico o heterocíclico tricíclico mencionados anteriormente;
- 40 Un grupo carbonilo protegido indica, por ejemplo, un grupo compuesto por un grupo carbonilo y un alcohol, tal como (hidroxi)(metoxi)metileno, (hidroxi)(etoxi)metileno, (hidroxi)(propoxi)metileno, (hidroxi)(isopropoxi)metileno, (hidroxi)(ibutoxi)metileno, (hidroxi)(pentiloxi)metileno, (hidroxi)(hexiloxi)metileno, (hidroxi)(heptiloxi)metileno, (hidroxi)(octiloxi)metileno, (hidroxi)(1,1-dimetilpropoxi)metileno, dimetoximetileno, dietoximetileno, dipropoximetileno, diisopropoximetileno, dibutoximetileno, bis(benciloxi)metileno, 1,3-dioxolan-2-ilideno y 1,3-dioxan-2-ilideno, un grupo compuesto por un grupo carbonilo y un tiol, tal como bis(metiltio)metileno, bis(etiltio)metileno, bis(benciltio)metileno, 1,3-ditiolan-2-ilideno y 1,3-ditian-2-ilideno, y un grupo tal como oxazolin-2-ilideno, imidazolidin-2-ilideno y tiazolidin-2-ilideno;
- 45 Un residuo hidrocarburo alicíclico bivalente indica, por ejemplo, un grupo cicloalquileno C₃₋₈ tal como 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclobutileno, 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, y 1,4- ciclohexileno, y un residuo de cicloalquileno C₃₋₈ reticulado tal como biciclo(3.2.1)octileno, biciclo(2.2.0)hexileno y biciclo(5.2.0)nonileno; un residuo de hidrocarburo alicíclico de 4, 5 o 6 miembros bivalente indica, por ejemplo, un residuo cicloalquileno C₄₋₆ tal como 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclobutileno, 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, y 1,4-ciclohexileno, y un residuo de cicloalquileno C₄₋₆ reticulado tal como biciclo(3.2.1)octileno y biciclo(3.2.1)hexileno;
- 50 Un residuo de amina alicíclica bivalente indica, por ejemplo, un residuo de amina alicíclica de 4 miembros tal como azetidina-1,2-diilo y azetidina-1,3-diilo, un residuo de amina alicíclica monocíclica tal como pirrolidin-1,2-diilo y pirrolidinas-3-diilo, un residuo amina alicíclica reticulada de 5 miembros tal como 3-azabicyclo(3.1.0)hexano-3,5-diilo, 3-azabicyclo(3.1.0)hexano-3,6-diilo, 8-azabicyclo(3.2.1)octano-3,8-diilo, octahidrociclopenta(c)pirrol-2,4-diilo, octahidrociclopenta(c)pirrol-2,5-diilo, octahidropirrol(3,4-c)pirrol-2,4-diilo y octahidropirrol(3,4-c)pirrol-2,5-diilo, un residuo de amina alicíclica monocíclica de 6 miembros tal como piperidina-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, piperazin-1,3-diilo, piperazin-1,4-diilo, morfolin-2,4-diilo y tiomorfolin-2,4-diilo, un residuo amina alicíclica reticulada de 6 miembros tal como 3-azabicyclo(4.1.0)heptano-3,6-diilo y hexahidroimidazo(1,5-a)pirazin-2,7-diilo, y un grupo homopiperazin-1,4-diilo;
- 55 Un residuo de amina alicíclica bivalente de 5 miembros indica, por ejemplo, un residuo de amina alicíclica monocíclica de 5 miembros tal como pirrolidin-1,2-diilo y pirrolidina-1,3-diilo, un residuo amina alicíclica reticulada de 5 miembros
- 60
- 65

tal como 3-azabicyclo(3.1.0)hexano-3,5-diilo, 3-azabicyclo(3.1.0)hexano-3,6-diilo, 8-azabicyclo(3.2.1)octano-3,8-diilo, octahidrociclopenta(c)pirrol-2,4-diilo, octahidrociclopenta(c)pirrol-2,5-diilo, octahidropirrol(3,4-c)pirrol-2,4-diilo y octahidropirrol(3,4-c)pirrol-2,5-diilo, y un residuo de amina alicíclica bivalente de 6 miembros indica, por ejemplo, un residuo de amina alicíclica monocíclica de 6 miembros tal como piperidina-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, piperazin-1,3-diilo, piperazin-1,4-diilo, morfolin-2,4-diilo y tiomorfolin-2,4-diilo, y un residuo amina alicíclica reticulada de 6 miembros tal como 3-azabicyclo(4.1.0)heptano-3,6-diilo y hexahidroimidazo(1,5-a)pirazin-2,7-diilo.

Ejemplos de un grupo protector imino incluyen todos los grupos que se pueden usar generalmente como un grupo protector imino, por ejemplo, los divulgados en W. Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. pag. 494-653; 1999, John Wiley & Sons, INC. Ejemplos más específicos incluyen un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo aralquilocarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquioxialquilo, un grupo ariltio, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo diarilfosforilo, un grupo di(aralquil)fosforilo, un grupo alquilo heterocíclico que contiene oxígeno y un grupo sililo sustituido.

Ejemplos de un grupo protector amino incluyen todos los grupos que se pueden usar generalmente como un grupo protector amino, por ejemplo, los divulgados en W. Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. pag. 494-653; 1999, John Wiley & Sons, INC. Ejemplos más específicos incluyen un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo aralquilocarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquioxialquilo, un grupo ariltio, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo dialquilaminoalquilideno, un grupo aralquilideno, un grupo alquilideno heterocíclico que contiene nitrógeno, un grupo cicloalquilideno, un grupo diarilfosforilo, un grupo di(aralquil)fosforilo, un grupo alquilo heterocíclico que contiene oxígeno y un grupo sililo sustituido.

Ejemplos de un grupo protector hidroxilo incluyen todos los grupos que se pueden usar generalmente como un grupo protector hidroxilo, por ejemplo, los divulgados en W. Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. pag. 17-245; 1999, John Wiley & Sons, INC. Ejemplos más específicos incluyen un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo aralquilocarbonilo, un grupo heterociclicilocarbonilo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico que contiene azufre, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquioxialquilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

Ejemplos de un grupo protector carboxilo incluyen todos los grupos que se pueden usar generalmente como un grupo protector carboxilo, por ejemplo, los divulgados en W. Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. pag. 369-453; 1999, John Wiley & Sons, INC. Ejemplos más específicos incluyen un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo acilalquilo, un grupo ariltioalquilo, un grupo arilsulfonilalquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo alquilsililalquilo, un grupo aciloxialquilo, un grupo alquilo heterocíclico que contiene nitrógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquioxialquilo, un grupo alquiltioalquilo, un grupo alquenilo y un grupo sililo sustituido.

Un grupo saliente es, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo aciloxi.

Por lo general, la sal del compuesto de la fórmula general [1] incluye sales conocidas habitualmente formadas a partir de un grupo básico tal como un grupo amino, o de un grupo ácido, tal como un grupo hidroxilo fenólico o un grupo carboxilo.

Ejemplos de las sales formadas a partir de un grupo básico incluyen sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico; sales como ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tricloroacético y trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilensulfónico y naftalenosulfónico.

Ejemplos de las sales formadas a partir de un grupo ácido incluyen sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio. sales como metales alcalino térreos tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, pirdina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-fenetilamina y N,N'-dibenciletildiamina.

Además, entre las sales mencionadas anteriormente, las sales farmacológicamente aceptables son preferibles como sales del compuesto de la fórmula general [1].

Por ejemplo, 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona trihidroclorhidrato es no higroscópico y es una sal particularmente preferible.

Sustituyentes para el grupo alquilo C₂-C₁₂, grupo arilo y grupo heterocíclico de R¹ son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo inferior, alquenilo inferior, grupos alquino inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo

hidroximino, un grupo acilo, un grupo amino protegido, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo alquiltio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico, y un grupo oxo; Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo inferior, grupos alquenilo inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo alquilamino inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico, y un grupo oxo; Ejemplos de los sustituyentes más preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo vinilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo dimetilamino, un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolidinilo y un grupo oxo. Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo tienilo y un grupo oxo.

Sustituyentes para los grupos alquilo inferiores de R², R³, R⁴ y R⁵ y el grupo alquilo inferior, grupo alquenilo y grupo alquinilo inferior de R⁶ son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo inferior, alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alquilo inferior, grupos alquenilo inferior y alquinilo inferior que pueden estar sustituidos con uno o más grupos arilo, un grupo arilo, y un grupo heterocíclico monocíclico. Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo alquinilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos arilo, Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-feniletinilo y un grupo oxo. Ejemplos de otros sustituyentes preferidos incluye un grupo carboxilo y un grupo 2-feniletinilo.

Sustituyentes del grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo alcoxi inferior, grupo cicloalquilo, grupo aralquilo, grupo alcanoilo, grupo ureido y grupo heterocíclico monocíclico de R⁷, para el grupo alquilo inferior y el grupo alcoxi inferior de R^{7a}, para el grupo alquilo inferior y el grupo alcoxi inferior de R^{7b}, para el grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo alcoxi inferior, grupo cicloalquilo, grupo aralquilo, grupo alcanoilo, grupo ureido y grupo heterocíclico monocíclico de R^{7c}, para el grupo alquilo inferior y el grupo alcoxi inferior de R^{7c}, y para el grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo, grupo aralquilo, grupo arilo, grupo alcoxi inferior, grupo alcanoil sulfonilo y grupo heterocíclico monocíclico de R⁸ y R⁹ son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo inferior, alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo arilo, y un grupo heterocíclico monocíclico. Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, grupos alquilo inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, y un grupo heterocíclico monocíclico. Ejemplos de los sustituyentes más preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo metilo y un grupo metoxi.

Sustituyentes para el grupo amino de R⁷ son uno o más grupos seleccionados del grupo alquilo, alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo acilo, un grupo arilo, y un grupo heterocíclico monocíclico. Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de grupos alquilo inferior y alquenilo inferior que pueden estar sustituidos por uno o más átomos de halógeno, un grupo acilo, y un grupo arilo. Ejemplos de los sustituyentes más preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo vinilo, un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo y un grupo fenoxi. Ejemplos de los sustituyentes más preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo etilo, un grupo acetilo y un grupo fenilo.

Sustituyentes para el grupo amino formado por R⁸ y R⁹ y junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo inferior, alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo acilo, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo alquiltio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos aralquilo, y un grupo oxo; Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo inferior, grupos alquenilo inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo alcanoilo, un grupo alquilamino inferior, un grupo alquiltio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos aralquilo, y un grupo oxo; Ejemplos de los sustituyentes más preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo dimetilamino, un grupo fenilo y un grupo oxo.

Sustituyentes para el grupo alquilenilo inferior y el grupo alquenileno inferior de Q¹ son uno o más grupos seleccionados de un grupo oxo, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo arilo. Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un grupo oxo, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo arilo. Ejemplos de los sustituyentes más preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo metilo, un grupo

metoxi y un grupo fenilo.

5 Sustituyentes para el grupo alqueno C_2-C_4 de X^1 , para el grupo alqueno C_1-C_3 de X^{1a} y para el grupo alqueno inferior, grupo alqueno inferior y el grupo alqueno inferior de X^4 son uno o más grupos seleccionados de un grupo oxo, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo arilo. Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un grupo oxo, y un grupo alquilo inferior. Ejemplos de los sustituyentes más preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un grupo oxo y un grupo metilo.

10 Sustituyentes para el residuo de hidrocarburo alicíclico bivalente y residuo de amina alicíclica bivalente de Y son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo inferior, alqueno inferior, grupos alqueno inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo acilo, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos aralquilo, y un grupo oxo; Ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo inferior, grupos alqueno inferior y alcoxi inferior que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo alcanilo, un grupo alquilamino inferior, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos aralquilo, y un grupo oxo; Ejemplos de los sustituyentes más preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo dimetilamino, un grupo fenilo y un grupo oxo.

25 En los compuestos de la fórmula general [1] de la presente invención, ejemplos de los compuestos de interés son los siguientes:

30 Se prefieren los compuestos en los que R1 es un grupo heterocíclico o arilo opcionalmente sustituido. Más preferidos son los compuestos en los que R1 es 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 3-fluoro-4-metilpiridilo, 5-fluoro-6-metilpiridilo, 4-etilfenilo, naftilo, benzo(b)tiofen-2-ilo, benzo(b)tiofen-5-ilo, benzo(b)tiofen-6-ilo, 5-(tiofen-2-il)isoxazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoditiin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo(1,4)dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)oxazin-6-ilo, 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-ilo o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzotiazin-6-ilo. Más preferidos son los compuestos en los que R1 es 2,3-dihidrobenzo(1,4)dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo o 3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-ilo, y todavía son más preferidos los compuestos en los que R1 es 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo.

35 Se prefieren los compuestos en los que X^1 es un grupo etileno opcionalmente sustituido, y más preferidos son los compuestos en los que X^1 es un grupo etileno.

40 Se prefieren los compuestos en los que X^2 es NH o un enlace, y más preferidos son los compuestos en los que X^2 es un enlace.

Se prefieren los compuestos en los que X^6 es NH, CH_2NH o un enlace, y más preferidos son los compuestos en los que X^3 es NH o un enlace, y más preferidos son los compuestos en los que X^3 es NH.

45 Se prefieren los compuestos en los que X^4 es un grupo alqueno opcionalmente sustituido o un enlace, y más preferidos son los compuestos en los que X^4 es un grupo alqueno inferior, y más preferidos son los compuestos en los que X^4 es un grupo metileno.

50 Se prefieren los compuestos en los que X^5 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de azufre, y más preferidos son los compuestos en los que X^5 es un enlace.

55 Se prefieren los compuestos en los que Y^1 es un residuo hidrocarburo alicíclico bivalente de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o un residuo de amina alicíclica bivalente de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Más preferidos son los compuestos en los que Y^1 es un residuo hidrocarburo alicíclico bivalente de 6 miembros o un residuo de amina alicíclica bivalente de 6 miembros opcionalmente sustituido, y más preferidos son los compuestos en los que Y^1 es un grupo ciclohexileno, piperazindilo o piperidindilo opcionalmente sustituido, y todavía más preferidos son los compuestos en los que Y^1 es un grupo piperidin-1,4-diilo (el átomo de nitrógeno en la posición 1 se une a X^2).

60 Se prefieren los compuestos en los que Z^1 tiene la fórmula general CR^7 (en la que R^7 tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^1 tiene la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior opcionalmente sustituido), y más preferidos son los compuestos en los que Z^1 es CH.

65 Se prefieren los compuestos en los que Z^2 tiene la fórmula general CR^7 (en la que R^7 tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^2 es un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos

son los compuestos en los que Z² es CH.

5 Se prefieren los compuestos en los que Z³ es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z³ es un átomo de nitrógeno o CH, y más preferidos son los compuestos en los que Z³ es un átomo de nitrógeno.

10 Se prefieren los compuestos en los que Z⁴ es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z⁴ es un átomo de nitrógeno o CH, y más preferidos son los compuestos en los que Z⁴ es CH.

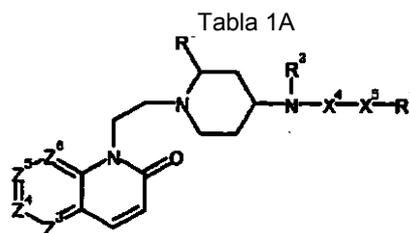
15 Se prefieren los compuestos en los que Z⁵ tiene la fórmula general CR⁷ (en la que R⁷ tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z⁵ tiene la fórmula general CR^{7b} (en la que R^{7b} indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior opcionalmente sustituido), y más preferidos son los compuestos en los que Z⁵ tiene la fórmula general CR^{7d} (en la que R^{7d} indica un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior opcionalmente sustituido), y más preferidos son los compuestos en los que Z⁵ tiene la fórmula general CR^{7e} (en la que R^{7e} indica un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior).

20 Se prefieren los compuestos en los que Z⁶ es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z⁶ es un átomo de nitrógeno o CH,

25 Ejemplos de los compuestos más preferibles de la fórmula general [1] de la presente invención son:

30 7-Cloro-1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, y 5-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-3-metoxipiridino(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona.

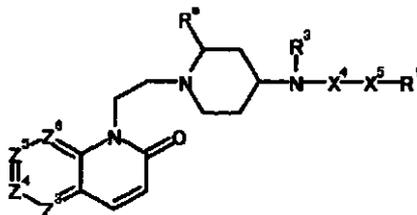
35 Ejemplos de compuestos típicos de la fórmula general [1] de la presente invención son los mostrados en las Tablas 1A a B.



Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	R ³	R ^a	X ⁴ -X ⁵ -R ¹
CH	CH	C(OCH ₃)	N	H	H	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6- Ilmetilo
CH	CH	C(OCH ₃)	N	H	H	2,3-dihidro(1,9)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
CH	CH	CH	N	H	H	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6- Ilmetilo
CH	CH	CH	N	H	H	7-cloro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-on-6-ilmetilo
CH	CH	CH	N	H	H	2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-6- ilmetilo
CH	CH	N	CH	H	H	1-benzotiofen-2-ilmetilo
CH	CH	N	CH	H	H	2-naftilmetilo
CH	CH	N	CH	H	H	3-fluoro-4-metilbencilo
CH	CH	N	CH	H	H	4-etilbencilo
CH	CH	N	CH	H	H	5-(2-tienil)-isoxazol-3-ilmetilo
CH	CH	N	CH	H	H	7-cloro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-on-6-ilmetilo
CH	CH	N	CH	H	H	2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-on-6-ilmetilo
CH	CH	N	CH	H	H	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6- Ilmetilo
CH	CH	N	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
CH	CH	N	CH	H	H	CH ₂ C=CC ₆ [^]
CH	CH	N	CH	H	H	2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-6- ilmetilo

Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	R ³	R ^a	X ⁴ -X ⁵ -R ¹
CH	CH	N	CH	CH ₂ C≡CC ₆ H ₅	H	CH ₂ C=CC ₆ H ₅ ^Λ
CH	N	CH	CH	H	H	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6- ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	3-fluoro-4-metilbencilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)oxazin-6-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-b)piridin-7-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2- ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	CH ₂ CO ₂ H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	CH ₃	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	N	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	CCH ₃	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	CH	CH	H	H	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6- ilmetilo
N	CH	CH	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	CH	CH	H	H	2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-on-6-ilmetilo
N	CH	CCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	CCl	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	CCN	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	CF	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo

Tabla 1B

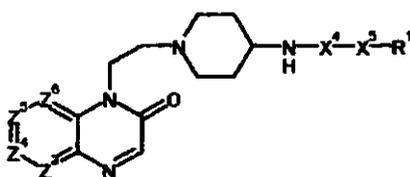


Z ₃	Z ₄	Z ₅	Z ₆	R ₃	R ^a	X ⁴ -X ⁵ -R ¹
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	4-fluoro-3-metilbencilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-on-6-ilo
N	CH	C-Im	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3- c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	N	H	H	(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metilo
CH	N	C(OCH ₃)	N	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3- c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	CF	CH	H	H	(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	(5-fluoro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	(3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	((1,3)dioxolo(4,5-c)piridin-6-il)metilo
N	CH	C(NHCH ₃)	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)-7-ilmetilo
N	CH	CF	CH	H	H	(3,4_dihidro-2H-pirido(4,3_b)(1,4)oxazin-7-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	3-(pirazin-2-il)prop-2-in-1-ilo

Z3	Z4	Z5	Z6	R3	R ^a	X ⁴ -X ⁵ -R ¹
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(3,4-dihidro)(2H)-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(6-óximo-2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-etilpiridin-2-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	S-fluoro-4-metilbenzoilo
N	CH	CF	CH	H	H	(2,S-dihidro(1,4)dioxino(2,S-c)piridin-7-il)carbonilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-etil-4-metoxipiridin-2-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-(S-tienil)isoxazol-S-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	6-(S-tienil)piridin-2-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(6-etil-5-fluoropiridin-S-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-S-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-(2-furil)isoxazol-S-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-(2-tienil)piridin-S-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(6-(2-tienil)piridin-3-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	(5-(2-furil)isoxazol-S-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(S,4-dihidro-2H-pirano(2,S-c)piridin-6-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-(2-furil)piridin-3-il)metilo
N	CH	C(OCHF ₂)	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(1,5-naftiridin-3-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(6-(2-furil)pirazin-2-il)metilo
N	CH	C-Oxa	CH	H	H	(2,3-dihidro(1,4)dioxin(2,3-c)piridin-7-il)metilo
N	CH	C-Tia	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	CF	CH	H	H	(5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	(5-(2-furil)-1,S-oxazol-2-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	(3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridin-7-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridin-7-il)metilo
N	CH	C(CF ₃)	CH	H	H	(2,3-dihidro(1,4)dioxin(2,3-c)piridin-7-il)metilo
N	CMe	CF	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxin(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CMe	C(OCH ₃)	CH	H	H	(2,3-dihidro(1,4)dioxin(2,3-c)piridin-7-il)metilo
N	CH	CF	CH	H	H	(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metilo
N	CH	CBr	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxin(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	CNH ₂	CH	H	H	2,3-dihidro(1,4)dioxin(2,3-c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-metil-4-oxo-4H-piran-2-il)metilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	H	H	(5-aminopirazin-2-il)metilo

Im: imidazolilo Oxa: 1,3-oxazol-2-ilo, Tia: 1,3-tiazol-2-ilo

Tabla 2



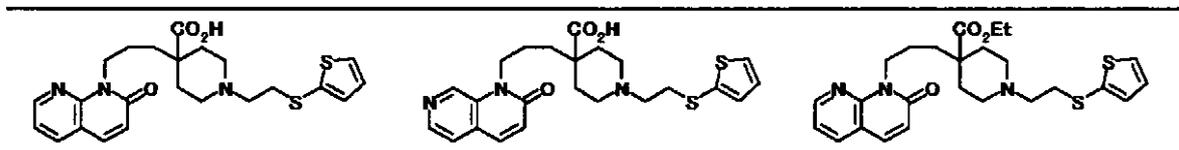
5

Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	X ⁴ -X ⁵ -R ¹
CH	N	CH	CH	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo
CH	CH	CH	N	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo

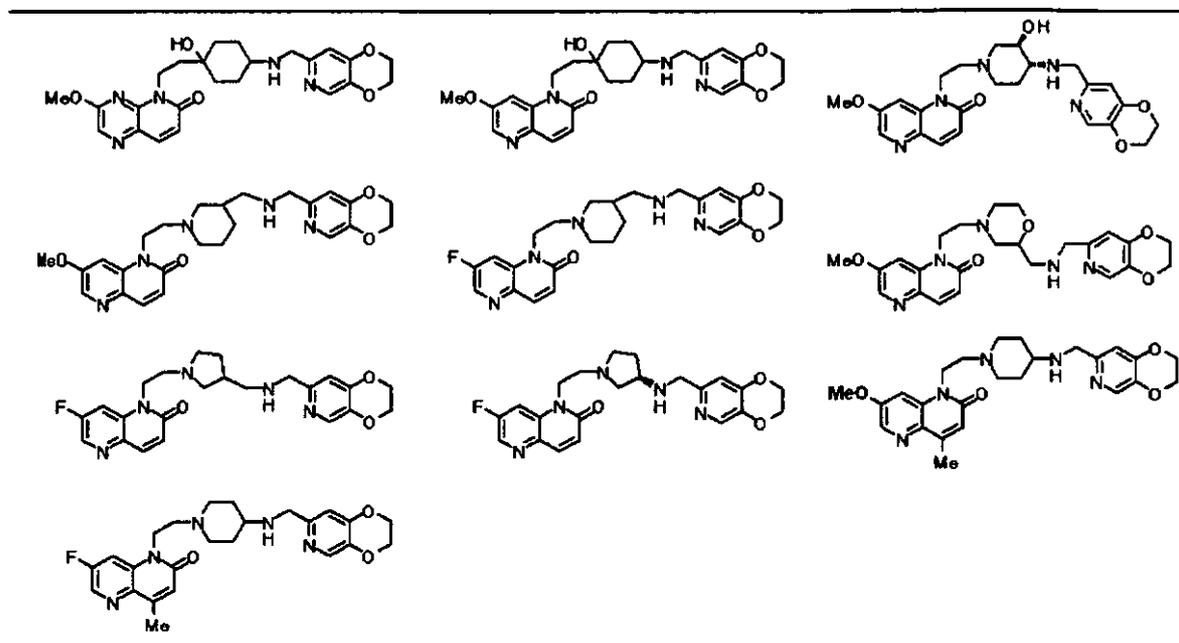
Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	X ⁴ -X ⁵ -R ¹
N	CH	CH	CH	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo
CH	CH	C(OCH ₃)	N	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3- c)piridin-7-ilmetilo
CH	CH	N	CH	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo
CH	CH	C(OCH ₃)	N	2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-on-6-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	3,9-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-ilmetilo
CH	CH	CF	N	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3- c)piridin-7-ilmetilo
N	CH	C(OCH ₃)	CH	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3- c)piridin-7-ilmetilo
CH	CH	CNH ₂	N	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3- c)piridin-7-ilmetilo
CH	CH	C-Tri	N	2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3- c)piridin-7-ilmetilo

Tris 1,2,4-triazol-1-ilo

Tabla 3A



5 Tabla 3B



En los compuestos de la fórmula general [2] de la presente invención, ejemplos de los compuestos de interés son los siguientes:

- 10 Se prefieren los compuestos en los que X^{1a} es un grupo metileno o un grupo etileno, y más preferidos son los compuestos en los que X^{1a} es un grupo metileno.
- 15 Se prefieren los compuestos en los que Y² es un grupo 1,3-dioxolan-2-ilideno, un grupo (hidroxi)metoxi)metileno, un grupo dimetoximetileno o un grupo carbonilo, y más preferidos son los compuestos en los que Y² es un grupo 1,3-dioxolan-2-ilideno, un grupo dimetoximetileno o un grupo carbonilo, y más preferidos son los compuestos en los que Y² es un grupo dimetoximetileno o un grupo carbonilo, y todavía más preferidos son los compuestos en los que Y² es un grupo carbonilo.
- 20 Se prefieren los compuestos en los que Z¹ tiene la fórmula general CR⁷ (en la que R⁷ tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z¹ es un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z¹ es CH.

Se prefieren los compuestos en los que Z^2 tiene la fórmula general CR^7 (en la que R^7 tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^2 es un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^2 es CH.

Se prefieren los compuestos en los que Z^3 es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^3 es un átomo de nitrógeno o CH, y más preferidos son los compuestos en los que Z^3 es un átomo de nitrógeno.

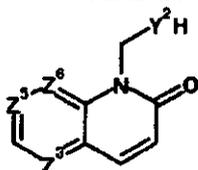
Se prefieren los compuestos en los que Z^4 es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^4 es un átomo de nitrógeno o CH, y más preferidos son los compuestos en los que Z^4 es CH.

Se prefieren los compuestos en los que Z^5 tiene la fórmula general CR^7 (en la que R^7 tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^5 tiene la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^5 tiene la fórmula general CR^{7d} (en la que R^{7d} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y todavía más preferidos son los compuestos en los que Z^5 tiene la fórmula general CR^{7e} (en la que R^{7e} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente),

Se prefieren los compuestos en los que Z^6 es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^6 es un átomo de nitrógeno o CH,

Ejemplos de compuestos típicos de la fórmula general [2] de la presente invención son los mostrados en las Tablas 4A a 4B.

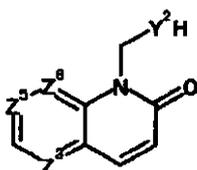
Tabla 4A



30

Z^3	Z^5	Z^6	Y^2	Z^3	Z^5	Z^6	Y^2
N	CH	CH	CO	N	CH	CH	1,3-dioxolan-2-ilideno
N	CF	CH	CO	N	CF	CH	1,3-dioxolan-2-ilideno
N	CCH ₃	CH	CO	N	CCH ₃	CH	1,3-dioxolan-2-ilideno
N	C(OCH ₃)	CH	CO	N	C(OCH ₃)	CH	1,3-dioxolan-2-ilideno
CH	CH	N	CO	CH	CH	N	1,3-dioxolan-2-ilideno
CH	CF	N	CO	CH	CF	N	1,3-dioxolan-2-ilideno
CH	CCH ₃	N	CO	CH	CCH ₃	N	1,3-dioxolan-2-ilideno
CH	C(OCH ₃)	N	CO	CH	C(OCH ₃)	N	1,3-dioxolan-2-ilideno
N	CH	N	CO	N	CH	N	1,3-dioxolan-2-ilideno
N	CF	N	CO	N	CF	N	1,3-dioxolan-2-ilideno
N	CCH ₃	N	CO	N	CCH ₃	N	1,3-dioxolan-2-ilideno
N	C(OCH ₃)	N	CO	N	C(OCH ₃)	N	1,3-dioxolan-2-ilideno

Tabla 4B



Z^3	Z^5	Z^6	Y^2	Z^3	Z^5	Z^6	Y^2
N	CH	CH	dimetoximetileno	N	CH	CH	(hidroxi)(metoxi)metileno
N	CF	CH	dimetoximetileno	N	CF	CH	(hidroxi)(metoxi)metileno

Z ³	Z ⁵	Z ⁶	Y ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁶	Y ²
N	CCH ₃	CH	dimetoximetileno	N	CCH ₃	CH	(hidroxi)(metoxi)metileno
N	C(OCH ₃)	CH	dimetoximetileno	N	C(OCH ₃)	CH	(hidroxi)(metoxi)metileno
CH	CH	N	dimetoximetileno	CH	CH	N	(hidroxi)(metoxi)metileno
CH	CF	N	dimetoximetileno	CH	CF	N	(hidroxi)(metoxi)metileno
CH	CCH ₃	N	dimetoximetileno	CH	CCH ₃	N	(hidroxi)(metoxi)metileno
CH	C(OCH ₃)	N	dimetoximetileno	CH	C(OCH ₃)	N	(hidroxi)(metoxi)metileno
N	CH	N	dimetoximetileno	N	CH	N	(hidroxi)(metoxi)metileno
N	CF	N	dimetoximetileno	N	CF	N	(hidroxi)(metoxi)metileno
N	CCH ₃	N	dimetoximetileno	N	CCH ₃	N	(hidroxi)(metoxi)metileno
N	C(OCH ₃)	N	dimetoximetileno	N	C(OCH ₃)	N	(hidroxi)(metoxi)metileno

En los compuestos de la fórmula general [3] de la presente invención, ejemplos de los compuestos de interés son los siguientes:

- 5 Se prefieren los compuestos en los que R^{7c} es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior opcionalmente sustituido.

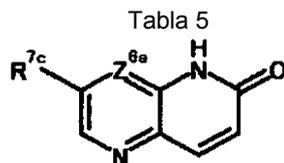
Se prefieren los compuestos en los que Z^{2a} tiene la fórmula general CR⁷ (en la que R⁷ tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente), y más preferidos son los compuestos en los que Z^{2a} es CH.

10

Se prefieren los compuestos en los que Z^{6a} es un átomo de nitrógeno o CH.

Ejemplos de compuestos típicos de la fórmula general [3] de la presente invención son los mostrados en la Tabla 5.

15



Z ^{6a}	R ^{7c}	Z ^{6a}	R ^{7c}
CH	F	N	F
CH	CH ₃	N	CH ₃
CH	OCH ₃	N	OCH ₃

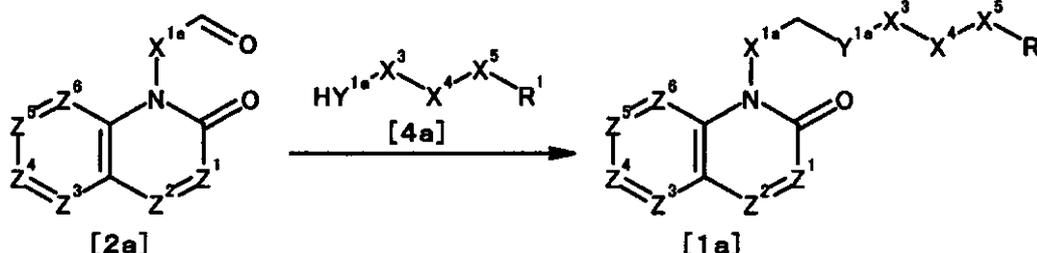
A continuación se describirán procedimientos para producir los compuestos de la presente invención.

20

Los compuestos de la fórmula general [1] de la presente invención se pueden producir mediante una combinación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos se pueden producir mediante los métodos de producción siguientes.

[Método de producción 1]

25



(En las fórmulas, Y^{1a} indica un residuo de amina alicíclica bivalente opcionalmente sustituida en la que un átomo de nitrógeno en el anillo se une a un grupo adyacente y otro átomo en el anillo se une a X³, y R¹, X^{1a}, X³, X⁴, X⁵, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

30

Ejemplos de compuestos conocidos de la fórmula general [4a] incluyen 4-((1-feniletil)amino)-piperidina, terc-butil (3-aminobencil)(4-piperidinil)carbamato y fenil-N-(4-piperidinil)carboxamida.

Un compuesto de la fórmula general [1a] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [2a] con el compuesto de la fórmula general [4a] en presencia de un agente reductor.

5 Esta reacción se lleva a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, la publicación de patente internacional N° WO 02/50061 y WO 02/56882, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry* 4ª ed. pag. 898-900; 1992, John Wiley & Sons, INC., o Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, pag. 421-425; 1989, VCH Publishers, INC. o un método de acuerdo con el método.

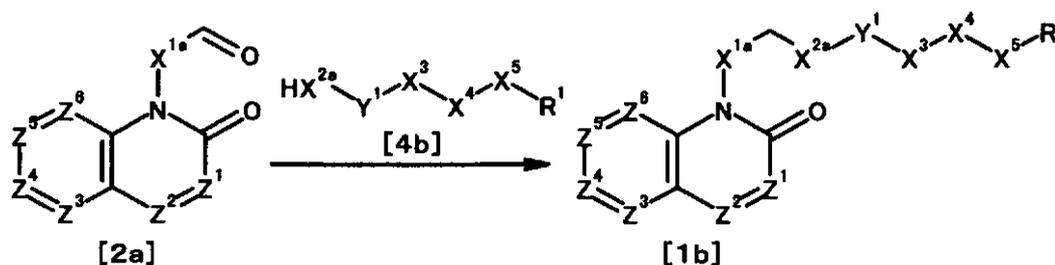
10 En esta reacción, se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción, y ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetil éter de etilenglicol, dimetil éter de dietilenglicol, dietil éter de dietilenglicol, y monometil éter de etilenglicol, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y 1-metil-2-pirrolidona; y agua. Estos disolventes se pueden usar como una mezcla de los mismos.

15 Ejemplos del agente reductor usado en esta reacción incluyen compuestos complejos de hidruro, tales como hidruro de aluminio - litio, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, y borohidruro sódico; borano, sodio, y amalgama de sodio. Además, se puede usar reducción por electrolisis usando un ánodo de cobre o platino, reducción catalítica usando níquel Raney, óxido de platino, o negro de paladio, o reducción usando "ácido de cinc".

20 En esta reacción, las cantidades del compuesto de la fórmula general [4a] y el agente reductor puede ser de 1 a 50 moles, preferentemente de 1 a 5 moles con respecto a las del compuesto de la fórmula general [2a].

25 Esta reacción se puede llevar a cabo a -30 a 150 °C, preferentemente a de 0 a 100 °C, durante de 10 minutos a 120 horas.

[Método de producción 2]

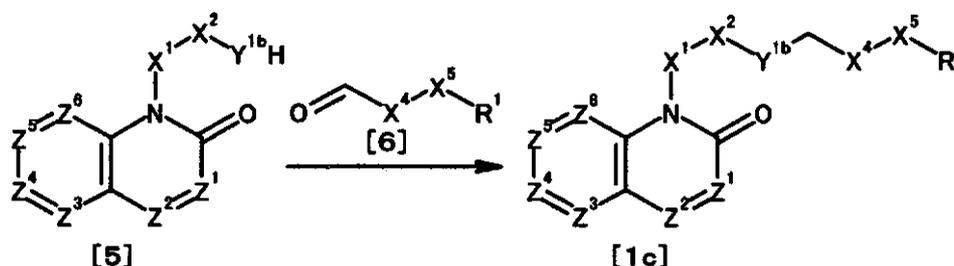


30 (En las fórmulas, X^{2a} es un grupo representado por una fórmula general NR^{2a} en la que R^{2a} indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido); y R¹, X^{1a}, X³, X⁴, X⁵, Y¹, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

35 Ejemplos de compuestos conocidos de la fórmula general [4b] incluyen 4-amino-1-(1-oxo-2-feniletil)piperidina y 4-amino-1-(2-feniletil)piperidina.

40 Un compuesto de la fórmula general [1b] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [2a] con el compuesto de la fórmula general [4b] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

[Método de producción 3]

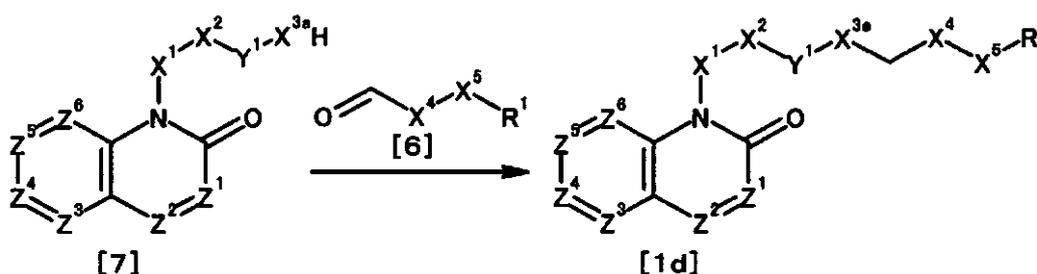


45 (En las fórmulas, Y^{1b} indica un residuo de amina alicíclica bivalente opcionalmente sustituida en la que un átomo de nitrógeno en el anillo se une a un grupo adyacente y otro átomo en el anillo se une a X²; y R¹, X¹, X², X⁴, X⁵, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

Ejemplos de compuestos conocidos de la fórmula general [6] incluyen 1,4-benzodioxano-6-carbaldehído y (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)acetaldehído,

- 5 Un compuesto de la fórmula general [1c] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [5] con el compuesto de la fórmula general [6] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

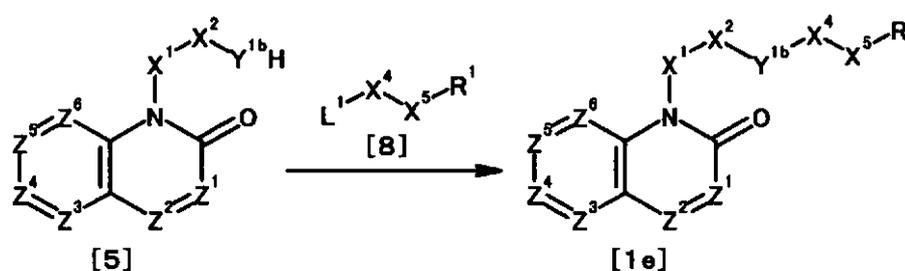
[Método de producción 4]



- 10 (En las fórmulas, X^{3a} es un grupo representado por una fórmula general NR^{3a} or CR⁴R⁵NR^{3a} (en la que R^{3a} indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido; y R⁴ y R⁵ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente); y R¹, X¹, X², X⁴, X⁵, Y¹, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

- 15 Un compuesto de la fórmula general [1d] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [7] con el compuesto de la fórmula general [6] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

20 [Método de producción 5]



- 25 (En las fórmulas, L¹ indica un grupo saliente; y R¹, X¹, X², X⁴, X⁵, Y^{1b}, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen el mismo significado que se ha mencionado anteriormente.)

- 30 Ejemplos de compuestos conocidos de la fórmula general [8] incluyen metanosulfonato de 2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzotiazin-6-il)etilo, metanosulfonato de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilo, 2-((2-bromoetil)tio)tiofeno y 2-bromo-N-(piridin-2-il)acetamida.

- 35 Un compuesto de la fórmula general [1e] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [5] con el compuesto de la fórmula general [8] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 6603005 de acuerdo con el método de acuerdo con el método.

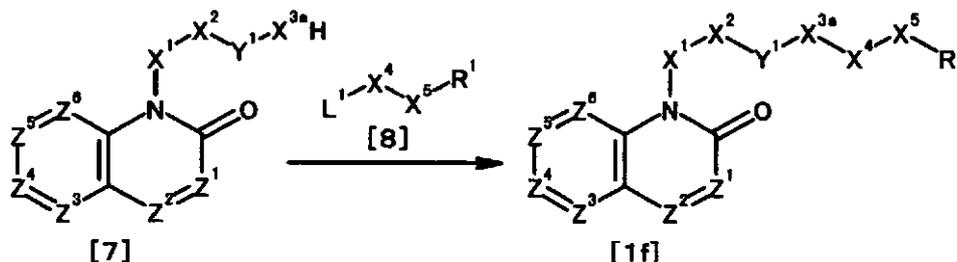
- 40 En esta reacción, se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción, y ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y éteres de xileno tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dimetil éter de etilenglicol, dimetil éter de dietilenglicol, dietil éter de dietilenglicol, y monometil éter de etilenglicol, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y 1-metil-2-pirrolidona; y agua. Estos disolventes se pueden usar como una mezcla de los mismos.

- 45 En esta reacción, ejemplos de la base usada de acuerdo con la necesidad incluyen bases orgánicas tales como piridina, dimetilaminopiridina, y trietilamina; y bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrógeno carbonato sódico, carbonato potásico, y carbonato sódico,

En esta reacción, las cantidades del compuesto de la fórmula general [8] y la base usada de acuerdo con la necesidad pueden ser de 1 a 20 moles con respecto al compuesto de la fórmula general [5].

5 Esta reacción se puede llevar a cabo a de 0 a 200 °C, preferentemente a de 0 a 150 °C, durante de 30 minutos a 48 horas.

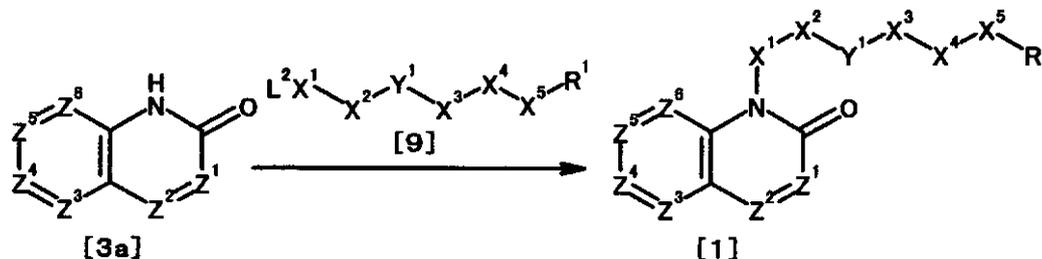
[Método de producción 6]



10 (En las fórmulas, R¹, L¹, X¹, X², X^{3a}, X⁴, X⁵, Y¹, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

15 Un compuesto de la fórmula general [1f] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [7] con el compuesto de la fórmula general [8] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 5.

[Método de producción 7]



20 (En las fórmulas, L² indica un grupo saliente; y R¹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, Y¹, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

25 Ejemplos de compuestos conocidos de la fórmula general [9] incluyen cloruro de 2-(4-(fenilacetil)piperazin-1-il)etilo y 2-cloro-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona.

30 El compuesto de la fórmula general [1] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [3a] con el compuesto de la fórmula general [9] en presencia o ausencia de una base.

35 En esta reacción, se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción, y ejemplos de los mismos incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dimetil éter de etilenglicol, dimetil éter de dietilenglicol, dietil éter de dietilenglicol, y monometil éter de etilenglicol, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; ésteres tales como acetato de etilo; y agua. Estos disolventes se pueden usar como una mezcla de los mismos.

40 En esta reacción, ejemplos de la base usada de acuerdo con la necesidad incluyen bases orgánicas tales como piridina, dimetilaminopiridina, y trietilamina; y bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, y carbonato de cesio,

45 En esta reacción, las cantidades de la base usadas de acuerdo con la necesidad y los compuestos de la fórmula general [9] pueden ser de 1 a 50 moles, preferentemente de 1 a 5 moles con respecto a las del compuesto de la fórmula general [3a].

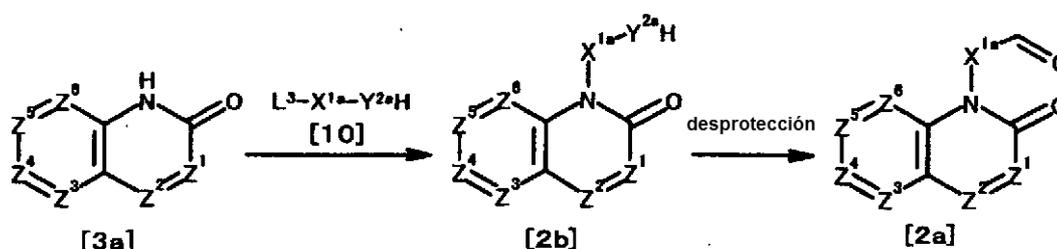
Esta reacción se puede llevar a cabo a -30 a 150 °C, preferentemente a de 0 a 100 °C, durante de 30 minutos a 48 horas.

Los compuestos de las fórmulas generales [1], [1a], [1b], [1c], [1d], [1e] y [1f] preparados en los métodos de producción 1 a 7 o sales de los mismos se pueden derivar de otros compuestos de la fórmula general [1] o sales de los mismos mediante una reacción conocida tal como condensación, adición, oxidación, reducción, reorganización, sustitución, halogenación, deshidratación, o hidrólisis, o mediante la combinación adecuada de dichas reacciones.

5 En los compuestos en los métodos de producción mencionados anteriormente, cuando existen isómeros (por ejemplo, enantiómeros, isómeros geométricos, o tautómeros), estos isómeros también se pueden usar. Además, solvatos, hidratos, y varias formas de cristales.

10 Los compuestos de la fórmula general [2] de la presente invención se pueden producir mediante una combinación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos se pueden producir mediante los métodos de producción siguientes.

[Método de producción 8]



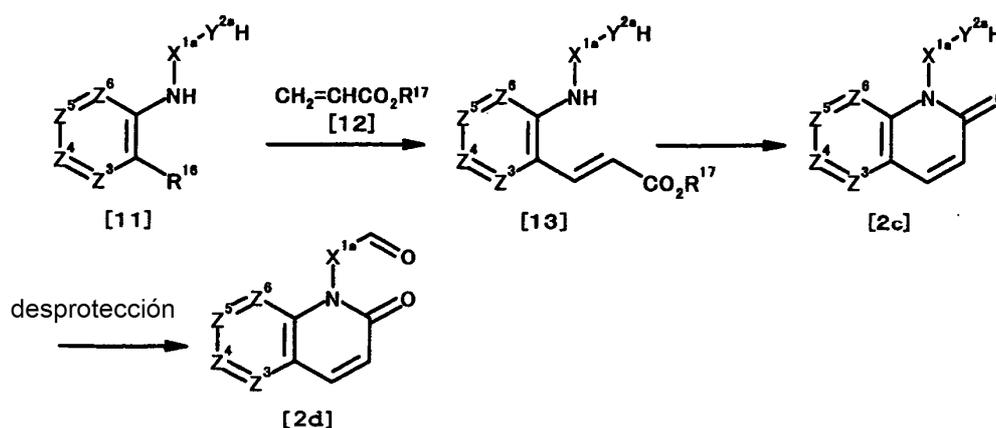
15 (En las fórmulas, Y² indica un grupo carbonilo protegido; L³ indica un grupo saliente; y X^{1a}, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

20 Ejemplos de compuestos conocidos de la fórmula general [10] incluyen 2-(2-bromometil)-1,3-dioxolano, 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano.

(8-1) Un compuesto de la fórmula general [2b] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [3a] con el compuesto de la fórmula general [10] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 7.

25 (8-2) El compuesto de la fórmula general [2a] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [2b]. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed. pag. 293-368; 1999, John Wiley & Sons, INC. o un método de acuerdo con el método.

30 [Método de producción 9]



35 (En las fórmulas, R¹⁶ es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, o un grupo alcanosulfonilo opcionalmente sustituido; R¹⁷ indica un grupo protector carboxilo; y X^{1a}, Y^{2a}, Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

Un ejemplos de un compuesto de la fórmula general [11] es 2-cloro-N-(2,2-dimetoxietil)piridin-3-amina.

40 Ejemplos de un compuestos de la fórmula general [12] incluyen acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de terc-butilo.

(9-1) Un compuesto de la fórmula general [13] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [11] con el compuesto de la fórmula general [12] en presencia de un catalizador, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Tsuji, et al., *Sen-i Kinzoku ga Hiraku Yuki Gosei (Organic synthesis using transition metal)*, pag. 19-22; 1997, Maruzen y Chem. Pharm. Bull. vol. 33, pag. 4764-4768; 1985 o un método de acuerdo con el método.

En esta reacción, se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción, y ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetil éter de etilenglicol, dimetil éter de dietilenglicol, dietil éter de dietilenglicol, y monometil éter de etilenglicol, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; nitrilos tales como acetonitrilo; y agua. Estos disolventes se pueden usar como una mezcla de los mismos. Esta reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente.

Ejemplos del catalizador usado en esta reacción incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio(O), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(O), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(O).

En esta reacción, ejemplos de la base usada de acuerdo con la necesidad incluyen bases orgánicas tales como piridina, dimetilaminopiridina, trietilamina, N,N-dimetilbencilamina, acetato sódico, y acetato potásico-, y bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato potásico, y carbonato sódico,

En esta reacción, ejemplos del ligando usado de acuerdo con la necesidad incluyen trialquilfosfinas tales como trimetilfosfina y tri-terc-butilfosfina; tricicloalquilfosfinas tales como triciclohexilfosfina; triarilfosfinas tales como trifenilfosfina y tritolilfosfina; trialquilfosfitos tales como trimetilfosfito, trietilfosfito, y tributilfosfito; tricicloalquilfosfitos tales como triciclohexilfosfito; tricicloalquilfosfitos tales como triciclohexilfosfito; triarilfosfitos tales como trifenilfosfito; sales de imidazolio tales como cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenilo)imidazolio; dicetonas tales como acetilacetona y octafluoroacetilacetona; aminas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, y triisopropilamina; y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo, y 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo. Estos ligandos se pueden usar como una combinación de los mismos.

En esta reacción, la cantidad del compuesto de la fórmula general [12] es de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles con respecto a la del compuesto de la fórmula general [11].

En esta reacción, la cantidad del catalizador es de 0,001 a 10 moles, preferentemente de 0,01 a 2 moles con respecto a la del compuesto de la fórmula general [11].

En esta reacción, la cantidad de la base usada de acuerdo con la necesidad es de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles con respecto a la del compuesto de la fórmula general [11].

En esta reacción, la cantidad del ligando usada de acuerdo con la necesidad es de 0,00001 a 1 moles, preferentemente de 0,001 a 0,1 moles con respecto a la del compuesto de la fórmula general [11].

Esta reacción se puede llevar a cabo a de -30 a 200 °C, preferentemente a de 0 a 100 °C, durante de 30 minutos a 48 horas.

(9-2) Un compuesto de la fórmula general [2c] se puede producir cerrando el anillo del compuesto de la fórmula general [13] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Chem. Pharm. Bull. vol. 33, pag. 4764-4768; 1985 o un método de acuerdo con el método.

En esta reacción, se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción, y ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetil éter de etilenglicol, dimetil éter de dietilenglicol, y monometil éter de etilenglicol, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; nitrilos tales como acetonitrilo; y agua. Estos disolventes se pueden usar como una mezcla de los mismos.

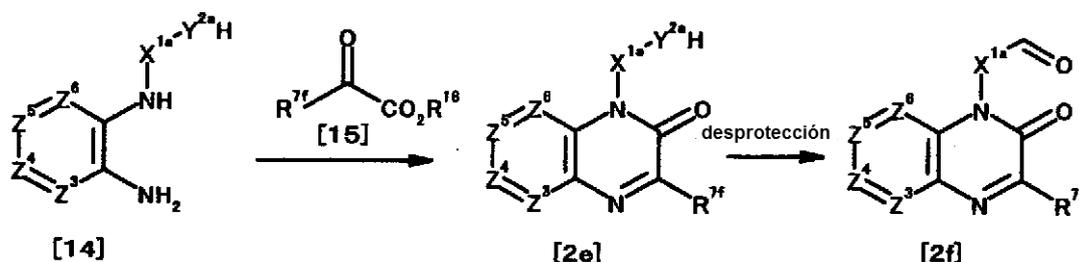
En esta reacción, ejemplos de la base usada de acuerdo con la necesidad incluyen bases orgánicas tales como piridina, dimetilaminopiridina, y trietilamina; y bases inorgánicas tales como metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato potásico, y carbonato sódico,

En esta reacción, la cantidad de la base usada de acuerdo con la necesidad puede ser de 1 a 20 moles con respecto a la del compuesto de la fórmula general [13].

5 Esta reacción se puede llevar a cabo a de 0 a 200 °C, preferentemente a de 0 a 150 °C, durante de 30 minutos a 48 horas.

(9-3) Un compuesto de la fórmula general [2d] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [2c]. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 8-2.

10 [Método de producción 10]



15 (En las fórmulas, R^{7f} indica un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior, cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituido; R¹⁸ indica un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; X^{1a}, Y^{2a}, Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

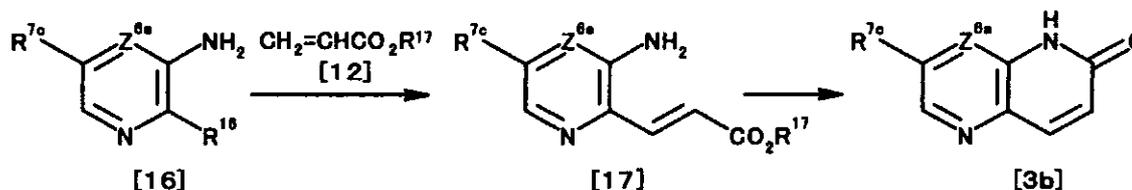
20 Un ejemplo de un compuesto de la fórmula general [15] es glioxilato de etilo. En esta reacción, el compuesto de la fórmula general [15] puede ser un hidrato (hemiacetal) del mismo. Un ejemplo del hidrato (hemiacetal) del compuesto de la fórmula general [15] es hemiacetal glioxilato de etilo.

(10-1) Un compuesto de la fórmula general [2e] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [14] con el compuesto de la fórmula general [15]. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, J. Chem. Soc., pag. 5156-5166; 1963 o un método de acuerdo con el método.

25 (10-2) Un compuesto de la fórmula general [2f] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [2e]. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 8-2.

Los compuestos de la fórmula general [3] de la presente invención se pueden producir mediante una combinación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos se pueden producir mediante los métodos de producción siguientes.

30 [Método de producción 11]



35 (En las fórmulas, R^{7c}, R¹⁶, R¹⁷, y Z^{6a} tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente).

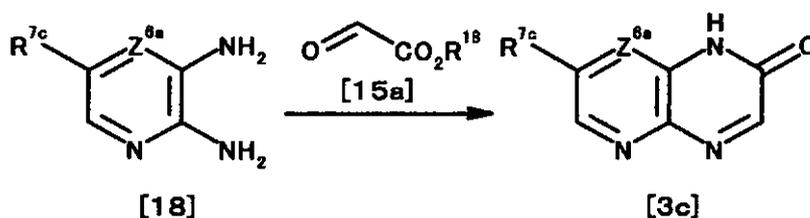
Ejemplos de un compuesto de la fórmula general [16] incluyen 3-amino-2-cloro-5-metoxipiridina y S-amino-2-cloro-5-metoxipirazina.

40 (11-1) Un compuesto de la fórmula general [17] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [16] con el compuesto de la fórmula general [12] en presencia de un catalizador y en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 9-1.

(11-2) Un compuesto de la fórmula general [3b] se puede producir cerrando el anillo del compuesto de la fórmula general [17] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 9-2.

45

[Método de producción 12]

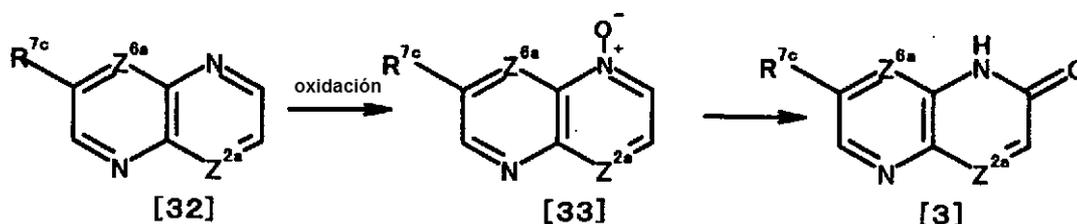


5 (En las fórmulas, R^{7c} , R^{18} y Z^{6a} tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente).

Un compuesto de la fórmula general [3c] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [18] con el compuesto de la fórmula general [15a]. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 10-1.

10

[Método de producción 13]



15 (En las fórmulas, Z^{2a} , Z^{6a} , y R^{7c} tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente).

(13-1) Un compuesto de la fórmula general [3c] se puede producir oxidando un compuesto de la fórmula general [32].

20 Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Heterocycles, vol. 32, pag. 1579-1586; 1991 o Heterocycles, vol. 34, pag. 1055-1063; 1992 o un método de acuerdo con el método.

25 En esta reacción, se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción, y ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; y agua. Estos disolventes se pueden usar como una mezcla de los mismos.

Ejemplos del oxidante usado en esta reacción son ácido m-cloroperbenzoico y ácido peracético.

30 En esta reacción, la cantidad del oxidante puede ser de 1 a 10 moles con respecto a la del compuesto de la fórmula general [32].

Esta reacción se puede llevar a cabo a de 0 a 200 °C, preferentemente a de 0 a 50 °C, durante de 30 minutos a 48 horas.

35

(13-2) Un compuesto de la fórmula general [3] se puede producir cerrando el anillo del compuesto de la fórmula general [33] con un cloruro de sulfonilo y, después, hidratando el producto resultante.

40 Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Heterocycles, vol. 32, pag. 1579-1586; 1991 o Heterocycles, vol. 34, pag. 1055-1063; 1992 o un método de acuerdo con el método.

45 En esta reacción, se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción, junto con agua, y ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; nitrilos tales como acetonitrilo. Estos disolventes se pueden usar como una mezcla de los mismos.

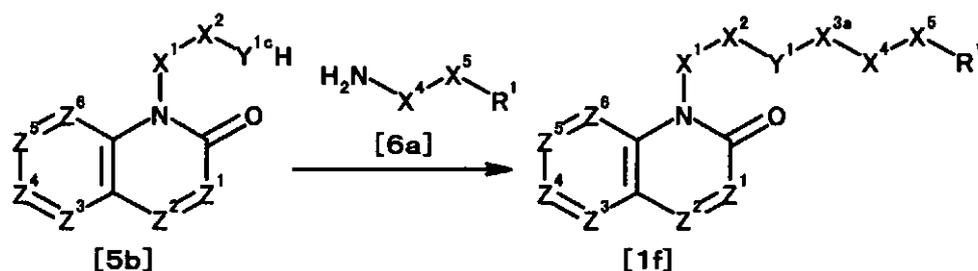
Ejemplos de los cloruros de sulfonilo usados en esta reacción incluyen cloruro de p-toluenosulfonilo y cloruro de bencenosulfonilo.

En esta reacción, la cantidad del cloruro de sulfonilo puede ser de 1 a 10 moles con respecto a la del compuesto de la fórmula general [33].

5 Esta reacción se puede llevar a cabo a de 0 a 200 °C, preferentemente a de 0 a 50 °C, durante de 30 minutos a 48 horas.

Los compuestos de la fórmula general [1] de la presente invención también se pueden producir mediante los siguientes métodos conocidos.

10 [Método de producción 14]



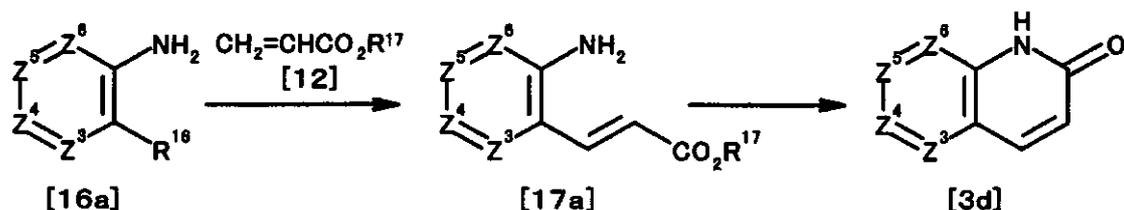
15 (En las fórmulas, Y^{1c} indica un residuo de hidrocarburo alicíclico bivalente opcionalmente sustituido, en el que un átomo de carbono en el anillo o de un sustituyente está sustituido con un grupo oxo o indica un residuo de amina alicíclica bivalente opcionalmente sustituida, en el que un átomo de carbono en el anillo o de un sustituyente está sustituido con un grupo oxo; y R¹, X¹, X², X^{3a}, X⁴, X⁵, Y¹, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

20 Un ejemplo de compuestos conocidos de la fórmula general [6a] es-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metanoamina.

25 El compuesto de la fórmula general [1f] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [5b] con el compuesto de la fórmula general [6a] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

30 A continuación, los métodos de producción de los compuestos de las fórmulas generales [5], [7] y [14], que son materias primas para producir los compuestos de las fórmulas generales [1], [2] y [3] de la presente invención, se describirán. Estos compuestos se pueden producir mediante una combinación de los métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos se pueden producir mediante los métodos de producción siguientes.

[Método de producción A]



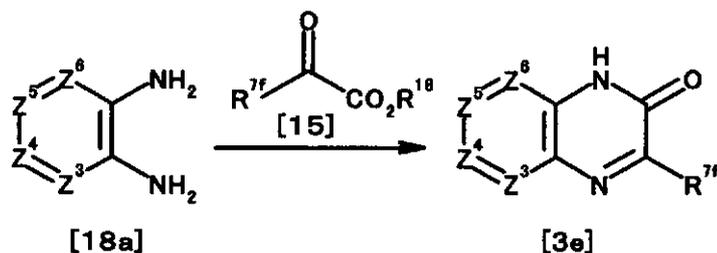
35 (En las fórmulas, R¹⁶, R¹⁷, Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

Ejemplos de un compuesto de la fórmula general [16a] incluyen 3-amino-2-cloro-5-metoxipiridina y 3-amino-2-cloro-5-metoxipirazina.

40 (A-1) Un compuesto de la fórmula general [17a] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [16a] con el compuesto de la fórmula general [12] en presencia de un catalizador y en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 9-1.

45 (A-2) Un compuesto de la fórmula general [3d] se puede producir cerrando el anillo del compuesto de la fórmula general [17a] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 9-2.

[Método de producción B]

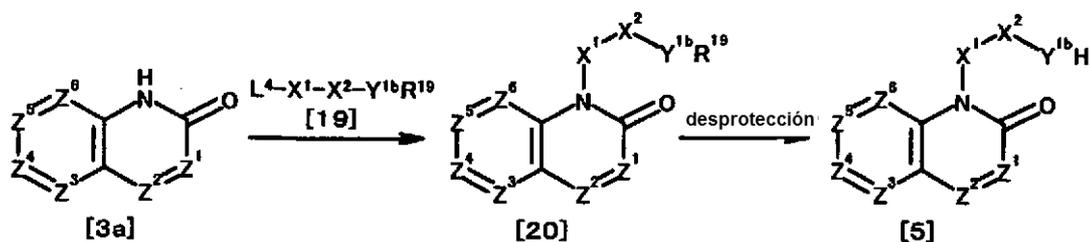


5 (En las fórmulas, R^{7f} , R^{18} , Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

Un compuesto de la fórmula general [3e] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [18A] con el compuesto de la fórmula general [15]. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 10-1.

10

[Método de producción C]



15 (En las fórmulas, R^{19} indica un grupo protector imino; L^4 indica un grupo saliente; y X^1 , X^2 , Y^{1b} , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

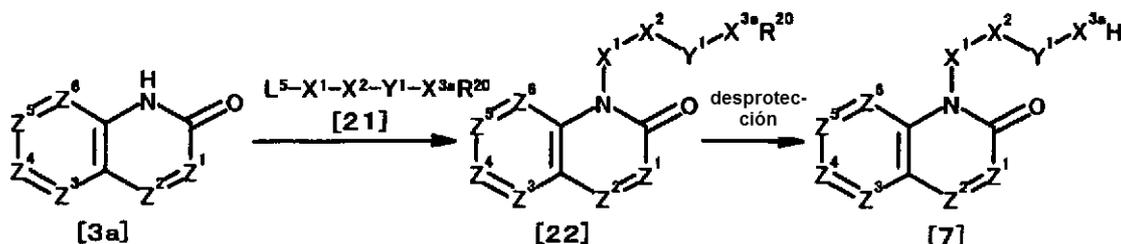
Un ejemplo de los compuestos conocidos de la fórmula general [19] incluyen 4-(2-(metanosulfonyloxi)etil)-1,4-piperidindicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo.

20

(C-1) Un compuesto de la fórmula general [20] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [3a] con el compuesto de la fórmula general [19] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 7.

25 (C-2) El compuesto de la fórmula general [5] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [20]. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed. pag. 494-653; 1999, John Wiley & Sons, INC. o un método de acuerdo con el método.

[Método de producción D]



30 (En las fórmulas, R^{20} indica un grupo protector imino; L^5 indica un grupo saliente; X^1 , X^2 , X^{3a} , Y^1 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

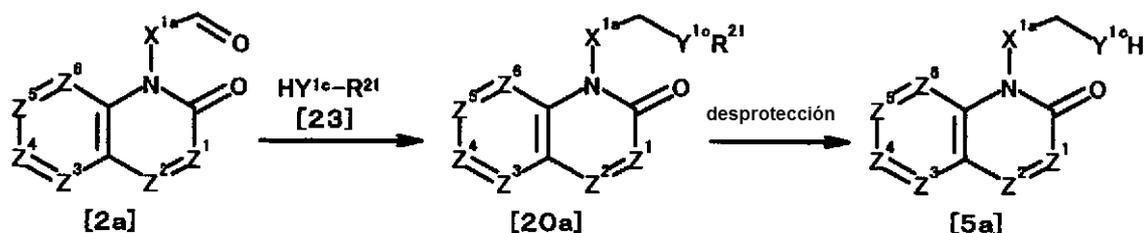
35 Un ejemplo de compuestos conocidos de la fórmula general [21] ((1-(2-cloroacetyl)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-4-piperidil)metil)(metil)carbamato de terc-butilo.

(D-1) Un compuesto de la fórmula general [22] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [3a] con el compuesto de la fórmula general [21] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 7.

(D-2) El compuesto de la fórmula general [7] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [22]. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción C-2.

[Método de producción E]

5



(En las fórmulas, R²¹ indica un grupo protector imino; Y^{1c} indica un residuo de amina alicíclica bivalente opcionalmente sustituida en el que dos átomos de nitrógeno en el anillo se une a los grupos adyacentes uno del otro. y X^{1a}, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

10

Ejemplos de un compuesto de la fórmula general [23] incluyen 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina y 4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxilato de metilo.

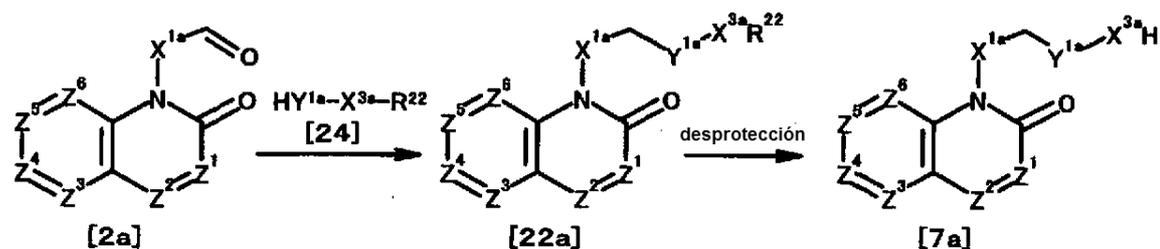
15

(E-1) Un compuesto de la fórmula general [20a] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [2a] con el compuesto de la fórmula general [23] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

(E-2) Un compuesto de la fórmula general [5a] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [20a]. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción C-2.

[Método de producción F]

20



(En las fórmulas, R²² indica un grupo protector imino; X^{1a}, X^{3a}, Y^{1a}, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

25

Un ejemplos de un compuesto de la fórmula general [24] es 4-((benciloxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina.

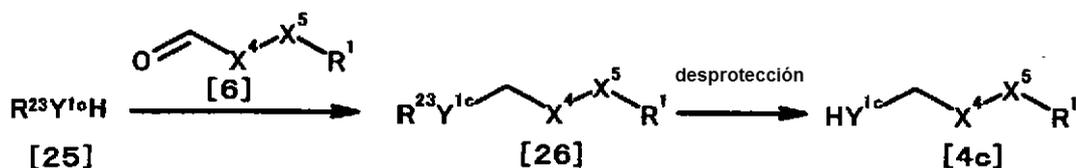
(F-1) Un compuesto de la fórmula general [22a] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [2a] con el compuesto de la fórmula general [24] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

30

(F2) Un compuesto de la fórmula general [7a] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [22a]. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción C-2.

[Método de producción G]

35



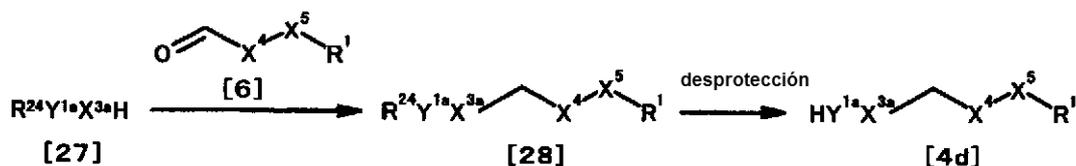
(En las fórmulas, R²³ indica un grupo protector imino; y R¹, X⁴, X⁵, y Y^{1c} tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

40

(G-1) Un compuesto de la fórmula general [26] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [25] con el compuesto de la fórmula general [6] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

(G-2) Un compuesto de la fórmula general [4c] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [26]. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción C-2.

[Método de producción H]

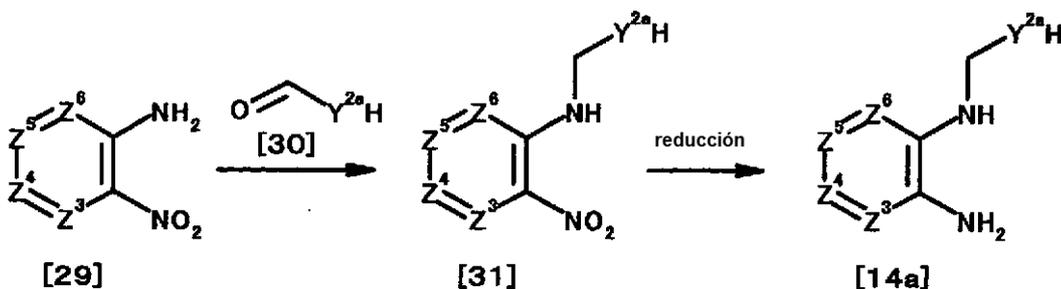


(En las fórmulas, R²⁴ indica un grupo protector imino; y R¹, X^{3a}, X⁴, X⁵, e Y^{1a} tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente).

(H-1) Un compuesto de la fórmula general [28] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [27] con el compuesto de la fórmula general [6] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

(H-2) Un compuesto de la fórmula general [4D] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [28]. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción C-2.

[Método de producción I]



(En las fórmulas, Y^{2a}, Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

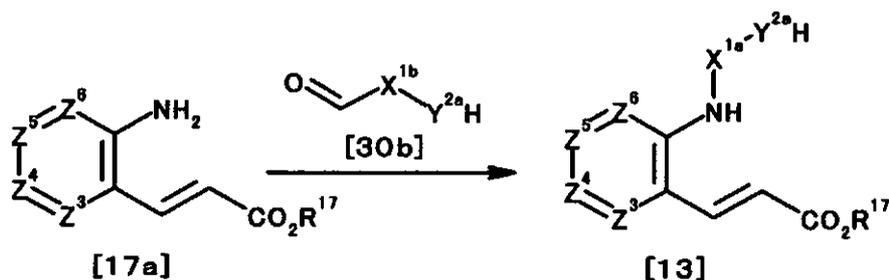
Ejemplos de un compuesto de la fórmula general [29] incluyen 3-nitropiridin-2-amina y 3-amino-2-nitropiridina.

Ejemplos de un compuesto de la fórmula general [30] incluyen 2,2-dimetoxiacetaldehído y 2,2-dietoxiacetaldehído.

(I-1) Un compuesto de la fórmula general [31] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [29] con el compuesto de la fórmula general [30] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

(I-2) Un compuesto de la fórmula general [14a] se puede producir reduciendo el compuesto de la fórmula general [31]. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, pag. 411-415; 1989, VCH Publishers, INC. o un método de acuerdo con el método.

[Método de producción J]

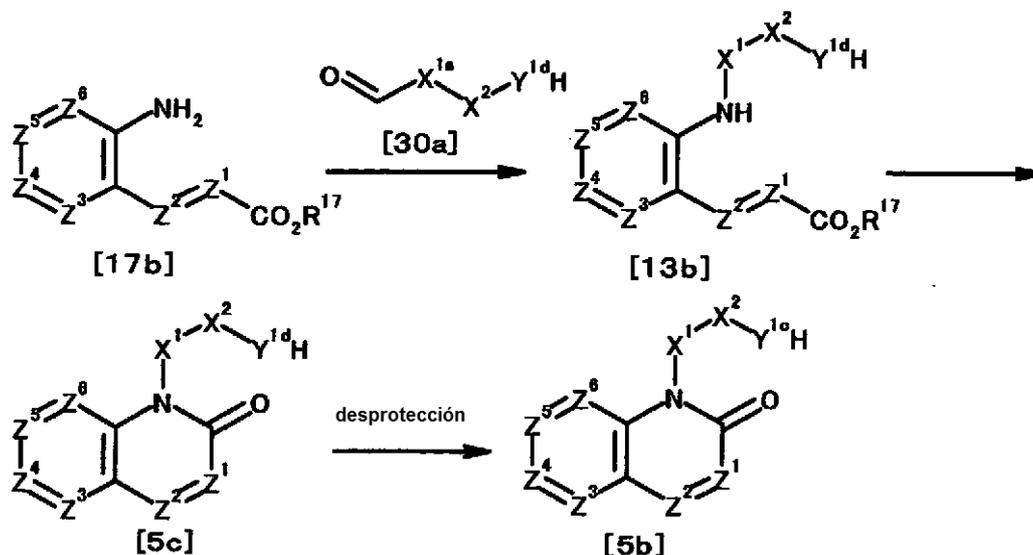


40

(En las fórmulas, X^{1b} indica un grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido o un enlace; y R^{17} , X^{1a} , Y^{2a} , Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)

- 5 El compuesto de la fórmula general [13] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [17a] con el compuesto de la fórmula general [30b] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

[Método de producción K]



- 10 (En las fórmulas, Y^{1d} indica un residuo de hidrocarburo alicíclico bivalente opcionalmente sustituido, en el que un átomo de carbono en el anillo o de un sustituyente es el de un grupo carbonilo protegido o indica un residuo de amina alicíclica bivalente opcionalmente sustituida, en el que un átomo de carbono en el anillo o de un sustituyente es el de un grupo carbonilo protegido; y R^{17} , X^1 , X^{1a} , X^2 , Y^{1c} , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 tienen los mismos significados que se ha mencionado anteriormente.)
- 15

(K-1) Un compuesto de la fórmula general [13b] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [17b] con el compuesto de la fórmula general [30a] en presencia de un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 1.

- 20 (K-2) Un compuesto de la fórmula general [5c] se puede producir cerrando el anillo del compuesto de la fórmula general [13b] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 9-2. (K-3) Un compuesto de la fórmula general [5b] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [5c] en presencia o ausencia de una base. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción 8-2.
- 25

Los compuestos preparados en los métodos de producción 1 a 14 y los métodos de producción A a K se pueden derivar en otros compuestos mediante una reacción conocida tal como condensación, adición, oxidación, reducción, reorganización, sustitución, halogenación, deshidratación, o hidrólisis, o mediante la combinación adecuada de dichas reacciones.

- 30 Cuando un grupo imino, amino, hidroxilo, o carboxilo existe en los compuestos preparados en los métodos de producción 1 a 14 y los métodos de producción A a K e intermedios de los mismos, las reacciones se pueden realizar con dichos compuestos protegidos adecuadamente con sus grupos protectores.

- 35 En los métodos de producción 1 a 14 y los métodos de producción A a K, cuando un compuesto que tiene un grupo carbonilo se usa en una reacción, se puede usar un compuesto que tiene un grupo carbonilo protegido en lugar del compuesto que tiene un grupo carbonilo.

- 40 Cuando el compuesto de la fórmula general [1] de la presente invención se usa como fármaco, por lo general, los aditivos de la formulación, por ejemplo, un excipiente, un vehículo y un diluyente, que se usa en la preparación, se pueden mezclar adecuadamente con el compuesto. Estas mezclas se pueden administrar del modo habitual, por vía oral o parenteral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, gránulos, píldoras, suspensiones, emulsiones, disoluciones, medicamento en polvo, supositorios, gotas oculares, gotas nasales, gotas óticas, emplastes, pomadas o inyecciones. La vía de administración, dosis y frecuencia se pueden determinar adecuadamente dependiendo de la edad, peso corporal, y los síntomas de un paciente. Por lo general, el compuesto se puede administrar a un adulto por vía oral o parenteral (por ejemplo, inyección, infusión, o administración en el recto) en una cantidad de 0,01 a 1.000 mg/kg al día una vez o en varias dosis divididas.
- 45

El compuesto de la fórmula general [1] de la presente invención tiene una fuerte actividad antimicrobiana contra por ejemplo, bacterias grampositivas, incluyendo bacterias resistentes, tales como *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos, neumococos resistente a múltiples fármacos, y enterococos resistentes a vancomicina, bacterias gramnegativas, bacterias anaerobias o micobacterias atípicas.

Más específicamente, el compuesto de la fórmula general [1] de la presente invención tiene una fuerte actividad antimicrobiana contra, por ejemplo, bacterias seleccionadas de *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* Smith, *Staphylococcus aureus* F-3095 (MDRSA), y *Staphylococcus aureus* F-2161 (MDRSA)), neumococos (*Streptococcus pneumoniae* IID553, *Streptococcus pneumoniae* D-1687 (QRSP) y *Streptococcus pneumoniae* D-4249 (MDRSP)), *Enterococcus faecalis* (*Enterococcus faecalis* ATCC29212, *Enterococcus faecalis* IID682, *Enterococcus faecalis* D-2648 (VCM-R), y *Enterococcus faecalis* EF-210 (VanA)), *Enterococcus faecium* (*Enterococcus faecium* NBRC 13712 y *Enterococcus faecium* EF-211 (VanA)), *Corynebacterium diphtheriae* (*Corynebacterium diphtheriae* ATCC 27010), *Escherichia coli* (*Escherichia coli* NIHJ), *Serratia marcescens* (*Serratia marcescens* IID 5218), *Haemophilus influenzae* ATCC 49247), *Moraxella catarrhalis* (*Moraxella catarrhalis* ATCC 25238), *Pseudomonas aeruginosa* (*Pseudomonas aeruginosa* IFOS445), *Enterobacter cloacae* (*Enterobacter cloacae* IID 977), *Citrobacter freundii* (*Citrobacter freundii* NBRC 12681), *Gardnerella vaginalis* (*Gardnerella vaginalis* ATCC 14018), *Neisseria gonorrhoeae* (*Neisseria gonorrhoeae* ATCC 19424), *Peptostreptococcus asaccharolyticus* (*Peptostreptococcus asaccharolyticus* ATCC 14963), *Propionibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes* JCM 6425), *Clostridium perfringens* (*Clostridium perfringens* ATCC 13124), *Bacteroides fragilis* (*Bacteroides fragilis* ATCC 25285), *Porphyromonas gingivalis* (*Porphyromonas romonas gingivalis* JCM 8525), *Prevotella intermedia* (*Prevotella intermedia* JCM 7365), *Fusobacterium nucleatum* (*Fusobacterium nucleatum* JCM 8532), *Legionella pneumophila* (*Legionella pneumophila* ATCCSS15S, *Legionella pneumophila* subsp. *pneumophila* ATCCSS155, *Legionella pneumophila* subsp. *pneumophila* ATCCSS215, y *Legionella pneumophila* subsp. *fraseri* ATCCSS216), *Mycoplasma pneumoniae* (*Mycoplasma pneumoniae* ATCC155S1), y similares.

El compuesto de la fórmula general [1] de la presente invención tiene una excelente seguridad. La seguridad se puede evaluar mediante varias pruebas, por ejemplo, mediante varios tipos de pruebas de seguridad seleccionadas de un ensayo de citotoxicidad, una prueba de selectividad contra la ADN girasa de seres humanos y varias bacterias, una prueba de selectividad contra la topoisomerasa IV de seres humanos y varias bacterias, una prueba de hERG, una prueba de toxicidad a dosis repetidas, una prueba de inhibición de la actividad del citocromo P450 (CYP) una prueba de inhibición de la independencia metabólica, una prueba de micronúcleos de ratón in vivo, una prueba UDS en hígado de rata in vivo, y similares.

El compuesto de la fórmula general [1] de la presente invención tiene una excelente estabilidad metabólica. La estabilidad metabólica se puede evaluar mediante varias pruebas, por ejemplo, mediante varios tipos de pruebas de estabilidad seleccionadas de una prueba de estabilidad metabólica en microsomas hepáticas humanas, una prueba de estabilidad S9 humana, y similares.

En particular, los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 77 y 85 de la presente invención exhibieron mayor actividad antimicrobiana y seguridad y, además, estabilidad metabólica y distribución tisular más altas.

Además, la utilidad de los compuestos de la fórmula general [1] de la presente invención se describirán a continuación con referencia a los siguientes ejemplos de ensayo.

Ejemplo de ensayo 1: Prueba de susceptibilidad 1

Las sustancias de ensayo se disolvieron inicialmente en dimetilsulfóxido. Las actividades antibacterianas (CMI) de los mismos compuestos se determinaron mediante el método de microdilución según las recomendaciones de la Japanese Society of Chemotherapy.

Staphylococcus aureus (*S. aureus* FDA209P, F-S095) se usó como el organismo de ensayo. Las bacterias cultivadas en placas con agar Mueller-Hinton (MHA) a 35°C durante la noche se suspendieron en solución salina fisiológica a una concentración que era equivalente a 0,5 McFarland. El inóculo bacteriano se preparó mediante una dilución por 10 de esta suspensión. Aproximadamente 0,005 ml del inóculo bacteriano se inoculó en caldo de Mueller-Hinton ajustado con cationes (CAMHB, 100 µl/pocillo) que contiene la sustancia de ensayo y se incubó a 35°C durante la noche. La concentración más baja de la sustancia de ensayo a la cual no se observó crecimiento bacteriano macroscópico se determinó como la CMI. La tabla 6 muestra los resultados.

[Tabla 6]

Sustancia de ensayo (Nº de ejemplo)	CMI (µg/ml)	
	<i>S.aureus</i> FDA209P	<i>S.aureus</i> F-3095
2	0,0313	0,0313
4	0,0313	0,0313
8	0,0313	0,0313
10	0,0156	0,0156
17	0,0039	0,0313

Sustancia de ensayo (N° de ejemplo)	CMI ($\mu\text{g/ml}$)	
	S.aureus FDA209P	S.aureus F-3095
30	0,0313	0,0313
33	0,0313	0,0313
35	0,0313	0,0313
44	0,0313	0,0313
45	0,0313	0,0625
55	0,0039	0,0078
77	0,0313	0,0625
79	0,0078	0,0156
80	0,0078	0,0156
85	0,0313	0,0313
90	0,0313	0,0313
93	0,0625	0,0313
95	0,0313	0,0625
96	0,0625	0,0625
103	0,0625	0,0625
118	0,0625	0,0625
119B	0,0625	0,0625
123	0,0313	0,125
133	0,0078	0,0156
137	0,0313	0,0625
140	0,0156	0,0156
141	0,0313	0,0313
143	0,0313	0,0313
144	0,0313	0,0313
146	0,0625	0,0625
147	0,0313	0,0625
149	0,0313	0,0313
151	0,0313	0,125
152	0,0625	0,0625
162	0,0313	0,0625
163	0,0313	0,0313

Ejemplo de ensayo 2: Experimento con infección por *S. aureus*

5 Se usaron ratones ICR (machos, calidad SPF, 4 semanas de edad, cinco ratones por grupo). Se preparó un inóculo bacteriano suspendiendo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* Smith), que se cultivó en una placa de agar de Mueller-Hinton a 37°C durante la noche, en solución salina fisiológica estéril, preparando una solución bacteriana de aproximadamente 4×10^8 UFC/ml, y diluyendo la solución 10 veces en tampón fosfato-mucina al 5,6%. Los ratones ICR se administraron por vía intraperitoneal con el inóculo bacteriano (aproximadamente 2×10^7 UFC/ratón) para inducir la infección. Las sustancias de ensayo se disolvieron en 10% de hidroxipropil- β -ciclo-dextrina y 0,05 mg/l de ácido clorhídrico. Cada una de las soluciones con la sustancia de ensayo se administró por vía subcutánea una vez en una cantidad de 3 mg/kg a los ratones tras 1 hora de la infección. El número de ratones supervivientes se registró a los 10 5 días de la infección.

15 Como resultado, todos los ratones del grupo control a los que no se administró la sustancia de ensayo murieron. Sin embargo, todos los ratones de los grupos de administración de los Ejemplos N° 2 4, 68, 77, 93, 103, 119B, 140, 149 y 151 sobrevivieron. De un modo similar, el compuesto del Ejemplo 85 se administró en una cantidad de 1 mg/kg. Como resultado, sobrevivieron cuatro de cinco ratones.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de citotoxicidad

20 Cada sustancia de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se preparó a cada concentración con E-MEM que contiene 10% de FBS y, después, 0,1 ml de esta solución se dispensó en cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos. Se preparó una suspensión de células vero que contiene 3×10^4 células/ml con E-MEM que contiene 10% de FBS y se inocularon 0,1 ml de la suspensión se inoculó a cada pocillo. Después de la incubación en 5% de CO₂ a 37 °C durante 25 3 días, 50 μl de E-MEM que contiene 1 mg/ml de 2,3- bis-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenil-amino)carbonil]-2H-tetrazolio, sal interna, sal de monosodio (XTT) y 25 mM de metosulfato de fenazina (PMS) se añadieron a cada pocillo. Después de aproximadamente 2 horas, la absorbancia a 450 nm se midió con un lector de microplacas.

30 Se calculó la proporción de la absorbancia de cada pocillo suministrada con la sustancia de ensayo y el control que no contiene la sustancia de ensayo y se calculó la concentración de cada compuesto cuando la proliferación celular se inhibió en un 50% (CC₅₀; mg/ml).

Como resultado, los valores de CC₅₀ de los compuestos de los Ejemplos N° 2 4, 8, 10, 30, 33, 35, 55, 68, 77, 79, 80, 85, 90, 93, 95, 96 y 103 fueron 51,2 µg/ml o más.

5 La presente invención se describirá a continuación con referencia a los ejemplos de referencia y ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a estos Ejemplos.

10 A menos que se indique lo contrario, el vehículo usado en cromatografía en columna en gel es gel de sílice B. W. BW-127ZH, fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.; el vehículo usado en cromatografía en columna en gel es gel de sílice, FL100D, fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.; y el vehículo usado en cromatografía en gel de sílice de fase inversa es ODS-AM120-S50, fabricada por YMC Co., Ltd.,

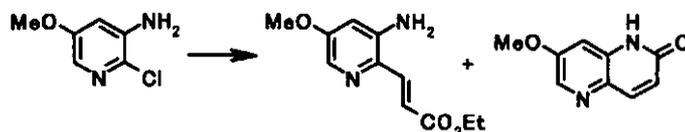
15 La cromatografía en columna ultrarrápida se realiza con un cromatógrafo de líquidos de presión media, YFLC-Wprep2XY. N, fabricada por YAMAZEN CORPORATION. A menos que se indique lo contrario, una columna en gel de sílice es una columna de Hi-Flash, W001, W002, W003 o W004, fabricada por YAMAZEN CORPORATION. y una columna en gel de sílice básica una columna de Hi-Flash, W091, W092 o W093, fabricada por YAMAZEN CORPORATION.

Una proporción de mezclado para un eluyente se indica como una proporción en volumen.

20 En los Ejemplos, las abreviaturas respectivas representan los siguientes significados:

Ac: acetilo, Boc = terc-butiloxycarbonilo, Bu: butilo Et: etilo Me: metilo MOM: metoximetilo, Tf: trifluorometilsulfonilo, THP: tetrahidro-2H-piran-2-ilo, Z: benciloxycarbonilo, y DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado.

25 Ejemplo de referencia 1

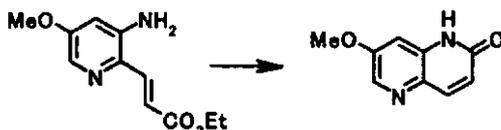


30 A 1,0 g de 2-cloro-5-metoxipiridin-3-amina, se añadieron 0,82 ml de acrilato de etilo, 4,2 ml de trietilamina, y 0,16 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(O), y la mezcla se agitó a temperatura externa de 150 a 160 °C durante 6 horas en un tubo sellado.. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 100:0 a 90:10 para obtener 0,41 g de (2E)-3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il)acrilato de etilo y 0,25 g de 7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como sólidos marrón claro.

35 (2E)-3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il)acrilato de etilo RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,83 (3H, s), 3,96-4,04 (2H, m), 4,25 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,74 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,7 Hz) 7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,88 (3H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 11,78 (1H, s)

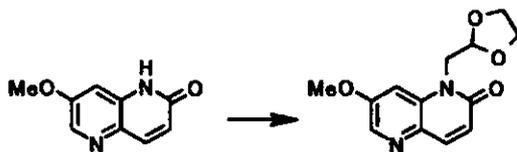
Ejemplo de referencia 2



45 A una solución de 0,51 g de (2E)-3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il)acrilato de etilo en 6 ml de metanol se añadieron 0,53 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2 horas 20 minutos. A ello se añadió 0,53 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 45 minutos. A ello se añadió también 0,53 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se cargó con acetato de etilo y agua, y se ajustó a un pH de 7,2 con 1 ml/l de ácido clorhídrico. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el sólido eliminó por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para obtener 0,25 g de 7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido marrón claro.

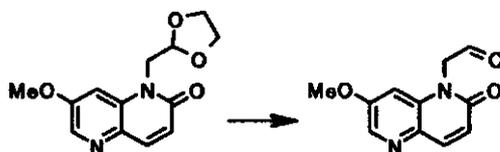
55

Ejemplo de referencia 3



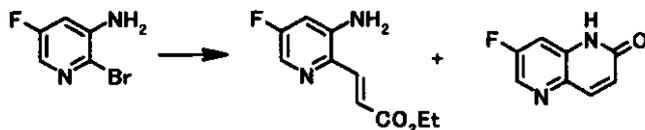
- 5 A una suspensión de 0,23 g de 7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 3 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 79 mg de hidruro sódico al 60% a temperatura ambiente, la temperatura se incrementó hasta 50°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A ello se añadieron 0,41 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano, la temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta 90°C a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a ella se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 100:0-3:67, la elución por gradiente con cloroformo;metanol= 100:0 a 90:10 para obtener 0,11 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido marrón claro.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,83-4,07 (4H, m), 3,97 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 4,1 Hz), 5,20 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,77 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Ejemplo de referencia 4



- 20 A 0,11 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, se añadieron 6,0 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla de reacción se agitó a 60 - 70 °C durante 1 hora. A ello se añadieron 4,0 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla de reacción se agitó a 60 - 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cargó con acetato de etilo y agua, y se ajustó a un pH de 7,0 con 1 mol/l de una solución de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron y la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,11 g de (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldéhidido como una espuma marrón claro.
- 25 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,92 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,68 (1H, s)

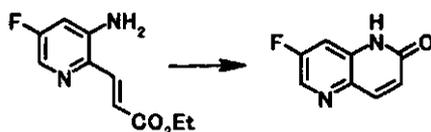
Ejemplo de referencia 5



- 35 A 0,99 g de 2-bromo-5-fluoropiridin-3-amina, se añadieron 0,37 ml de acrilato de etilo, 3,52 ml de trietilamina, y 0,13 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(O), y la mezcla se agitó a temperatura externa de 145 a 150 °C durante 5 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol = 100:0 a 90:10 para obtener 0,37 g de (2E)-3-(3-amino-5-fluoropiridin-2-il)acrilato de etilo y 0,15 g de 7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como sólidos marrón claro.
- 40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,02-4,12 (2H, ancho), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 6,85 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,4 Hz) 7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 6,72 (1H, dd, J = 9,8, 1,7 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 9,6, 2,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,5 Hz), 11,99 (1H, s)

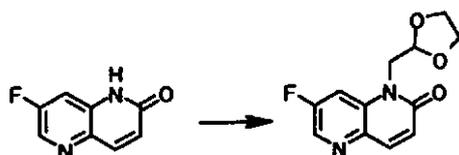
50

Ejemplo de referencia 6



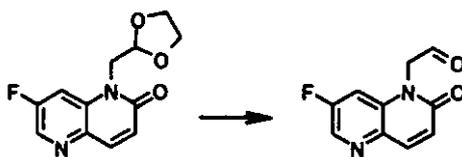
- 5 A una solución de 0,36 g de (2E)-3-(3-amino-5-fluoropiridin-2-il)acrilato de etilo en 3 ml de metanol se añadieron 0,37 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2 horas 40 minutos. A ello se añadió 72 mg de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se cargó con acetato de etilo y agua, y se ajustó a un pH de 6,7 con 1 ml/l de ácido clorhídrico. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida el sólido se eliminó por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para obtener 0,17 g de 7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido marrón claro. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 6,72 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,99 (1H, sa)

15 Ejemplo de referencia 7



- 20 A una suspensión de 0,32 g de 7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 3 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,12 g de hidruro sódico al 60% a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50 - 60 °C durante 1 hora. A ello se añadieron 0,60 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano, la temperatura se incrementó hasta de 85°C a 95°C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió cloroformo, el sólido se eliminó mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 100:0 a 30:70 para obtener 0,23 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 3,84-3,93 (2H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 4,45 (2H, d, J = 4,2 Hz), 5,19 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 10,5, 2,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz)

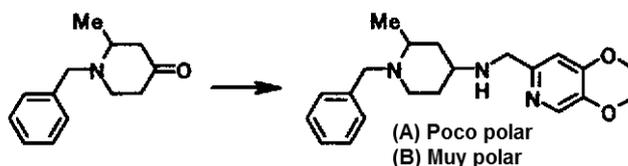
Ejemplo de referencia 8



- 35 A 0,21 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, se añadieron S ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se agitó a 50 - 60 °C durante 1 hora. A ello se añadieron S ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso, la mezcla de reacción se agitó a 80 - 90 °C durante 1 hora 45 minutos, después, a ello se añadieron S ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cargó con cloroformo y agua, y se ajustó a un pH de 7,4 con una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,20 g de 7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-ilacetaldehído como una sustancia oleosa amarilla. RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 5,12 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 9,6, 2,3 Hz), 7,98 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,77 (1H, s)

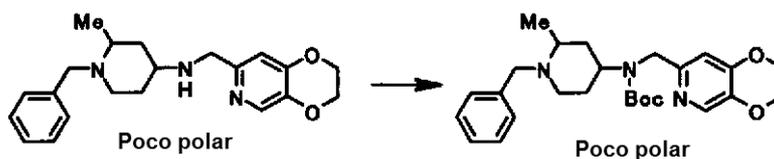
50

Ejemplo de referencia 9



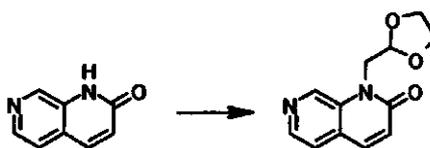
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 21 0,22 g de (A) 1-bencil-N-(2,S-dihidro(1,4)dioxino(2,S-c)piridin-7-ilmetil)-2-metilpiperidin-4-amina como una sustancia oleosa incolora y 0,13 g de (B) 1-bencil-N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-2-metilpiperidin-4-amina como una sustancia oleosa incolora se obtuvieron a partir de 0,24 g de 1-bencil-2-metilpiperidin-4-ona y 0,20 g de 1-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metanamina. (A) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (SH d, J = 6,6 Hz), 1,40-1,85 (4H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,42 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,69-3,82 (SH, m), 4,24-4,35 (4H, m), 6,83 (1H, s), 7,18-7,36 (5H, m), 8,10 (1H, s) (B) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19-1,40 (2H, m), 1,22 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,76-1,84 (1H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,14 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,78 (2H, s), 4,07 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,24-4,34 (4H, m), 6,81 (1H, s), 7,20-7,40 (5H, m), 8,09 (1H, s)

15 Ejemplo de referencia 10



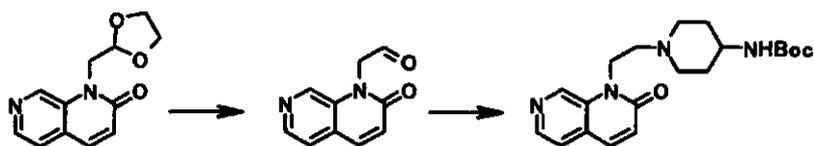
- 20 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 61 se obtuvo (1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo a partir de 1-bencil-N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-2-metilpiperidin-4-amina. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,00-1,13 (SH, m), 1,35-1,65 (12H, s), 1,78-1,92 (1H, m), 2,48-2,60 (2H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,48 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,20-4,66 (7H, m), 6,73 (1H, s), 7,20-7,30 (5H, m), 8,05 (1H, s)

25 Ejemplo de referencia 11



- 30 A una suspensión de 6,0 g de 1,7-naphtridin-2(1H)-ona en 60 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 2,5 g de hidruro sódico al 60% a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50 - 60 °C durante 1 hora. A ello se añadieron 6,4 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano, la temperatura se incrementó hasta de 90°C a 95°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas 30 minutos. La temperatura se incrementó hasta de 95°C a 100°C y la mezcla se agitó durante 4 horas. A ello se añadieron 0,85 g de hidruro sódico al 60% y 2,1 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano y la mezcla se agitó después a la misma temperatura durante 2 horas. A ello se añadieron 0,49 g de hidruro sódico al 60% y 1,3 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano y la mezcla se agitó de 90 a 100 °C durante 2 horas. A ello también se añadieron 0,49 g de hidruro sódico al 60% y 1,3 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano y la mezcla se agitó después a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C y a ello se añadieron acetato de etilo y agua helada. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida con hexano:acetato de etilo= 100:0 a 0:100, y después usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 100:0 a 90:10 para obtener 3,1 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxi-1,7-naphtridin-2(1H)-ona como un sólido marrón. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,85-3,94 (2H, m), 3,99-4,08 (2H, m), 4,58 (2H, d, J = 4,5 Hz), 5,29 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,1 Hz), 9,05 (1H, s)

Ejemplo de referencia 12

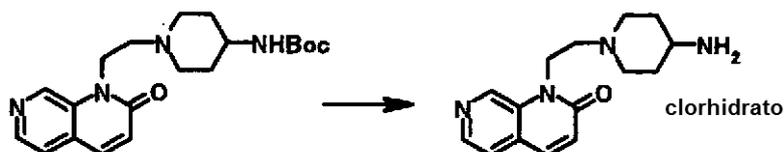


5 (1) A 3,1 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona, se añadieron 30 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a 70 - 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron 30 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso la mezcla se agitó a 70 - 80 °C durante 3 horas 30 minutos, y la temperatura se aumentó hasta de 75 a 85 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. A ello se añadieron 30 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a 80 - 90 °C durante 2 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se dejó durante la noche. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se cargó con cloroformo y agua, y se ajustó a un pH de 10,4 con una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico acuoso. A ello se añadió cloruro sódico, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 2,5 g de (2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído como una sustancia oleosa amarilla.

10 (2) A una suspensión de 2,5 g de 2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-acetaldehído en 25 ml de diclorometano, 2,6 g de (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo y 0,76 ml de ácido acético y se añadieron 4,2 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se dejó durante la noche. A ello se añadió cloroformo y la mezcla de reacción se ajustó a un pH de 9,1 con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se filtró para obtener 2,8 g de (1-(2-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido ligeramente amarillo.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,51 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,89-1,98 (2H, m), 2,23-2,32 (2H, m), 2,67-2,74 (2H, m), 2,90-2,98 (2H, m), 3,41-3,55 (1H, m), 4,37-4,50 (3H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,89 (1H, s)

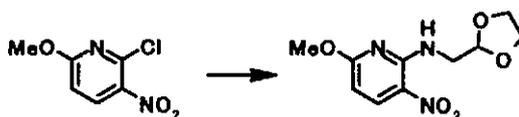
Ejemplo de referencia 13



35 A una solución de 2,8 g de (1-(2-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 20 ml de etanol se añadieron 60 ml de una solución de 6,2 mol/l de una solución de cloruro de hidrógeno/etanol a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. A ello se añadieron también 60 ml de de 6,2 mol/l de una solución de cloruro de hidrógeno/etanol y la mezcla se agitó durante 4 horas y después se dejó durante 4 días. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se filtró para obtener 2,8 g de (1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona) como un sólido amarillo.

40 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,94-2,09 (2H, m), 2,36-2,45 (2H, m), 3,23-3,37 (2H, m), 3,54-3,70 (3H, m), 3,92-4,03 (2H, m), 4,81-4,87 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,64 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,18 (1H, s)

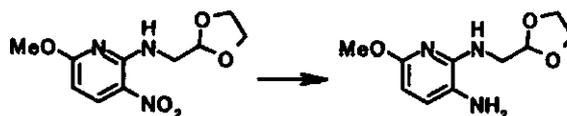
Ejemplo de referencia 14



50 A una solución de 1,1 g de 1-(1,3-dioxolan-2-il)metanamina en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 1,6 ml de trietilamina y 2,0 g de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 55 - 65 °C durante

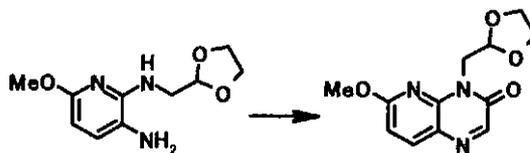
1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a ello se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 2,7 g de N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-6-metoxi-3-nitropiridin-2-amina como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,90 (2H, dd, J = 5,6, 3,5 Hz), 3,92-3,99 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,01-4,10 (2H, m), 5,17 (1H, t, J = 3,5 Hz), 6,07 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,31 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,76-8,85 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 15



A una solución de 2,7 g de N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-6-metoxi-3-nitropiridin-2-amina en 30 ml de metanol se añadieron 0,81 g de paladio sobre carbono al 10% a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas 30 minutos en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el residuo de la filtración se lavó con éter dietílico. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 2,4 g de 3-amino-2-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)amino-6-metoxipiridina como un sólido morado. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,30-2,80 (2H, ancho), 3,62-3,76 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,86-4,08 (4H, m), 4,30-5,10 (1H, ancho), 5,15 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,8 Hz)

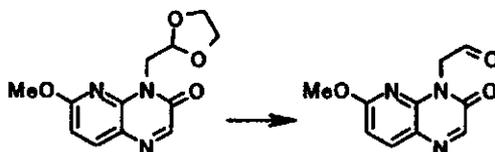
Ejemplo de referencia 16



A una solución de 0,20 g de 3-amino-2-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)amino-6-metoxipiridina en 2 ml de dioxano se añadieron 0,22 g de una solución al 45% - 50% de oxoacetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dejó durante la noche. A ello se añadieron 36 mg de hidruro sódico al 60%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 100:0 a 50:50 para obtener 36 mg de 4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-6-metoxipirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona como un sólido marrón claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,87-3,96 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,06-4,15 (2H, m), 4,60 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,57 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,18 (1H, s)

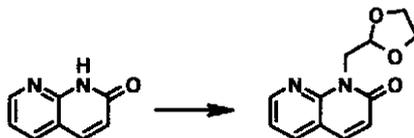
Ejemplo de referencia 17



A 0,21 g de 4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-6-metoxipirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona, se añadieron 10 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se dejó durante la noche. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cargó con acetato de etilo y agua, y se ajustó a un pH de 7,0 con 1 mol/l de una solución de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,18 g de (6-metoxi-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído como una espuma marrón claro.

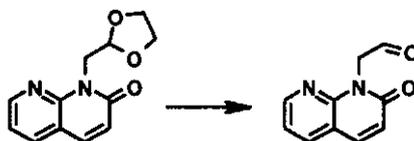
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,94 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (1H, s), 9,70 (1H, s)

Ejemplo de referencia 18



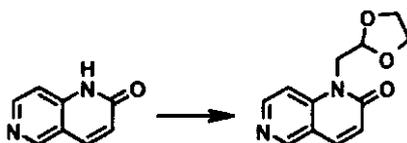
- 5 A una solución de 1,2 g de 1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 18 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,36 g de hidruro
sódico al 60%, y la mezcla se agitó a 50 - 60 °C durante 7 minutos. A ello se añadieron 0,94 ml de
2-bromometil-1,3-dioxolano, y la mezcla de reacción se agitó a 95 - 105 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se
enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se
extrajo con acetato de etilo y cloroforno. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó
10 sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo
resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de
etilo= 1:1 para obtener 1,2 g de 1-(1,3- dioxolan-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido blanco.
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,83-3,93 (2H, m), 3,95-4,17 (2H, m), 4,72 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,56 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,72 (1H,
15 d, J = 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,6, 4,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 4,7,
1,8 Hz)

Ejemplo de referencia 19



- 20 (1) A 1,1 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona se añadieron 11 ml de una solución al 90% de ácido
trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron 1,1 ml de
agua y la mezcla se agitó durante 13 horas y a ello se añadieron 1,1 ml de agua y la mezcla se agitó durante 3 horas 30
minutos y se agitó a 50 - 70 °C durante 1 horas 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión
25 reducida, y al residuo resultante se añadieron una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, agua y
cloroforno. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroforno. La capa orgánica y el extracto
se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato
de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,75 g de
30 (2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído como un sólido amarillo.
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 5,36 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,6, 4,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,91
(1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 9,72 (1H, s)

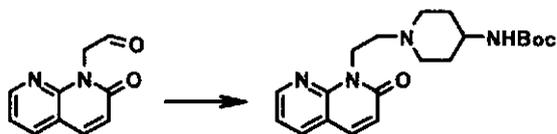
Ejemplo de referencia 20



- 35 A una solución de 1,0 g de 1,6-naftiridin-2(1H)-ona en 10 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,30 g de hidruro
sódico al 60%, y la mezcla se agitó a 50 - 60 °C durante 1 hora. A ello se añadieron 0,78 ml de
2-bromometil-1,3-dioxolano, y la mezcla de reacción se agitó a 90 - 100 °C durante 30 minutos. A ello se añadieron
40 adicionalmente 0,30 g de hidruro sódico al 60% y 0,78 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano, y la mezcla se agitó a 90 - 108
°C durante 5 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y
cloroforno, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroforno. La capa orgánica y el extracto se
combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato
de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se
45 purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroforno:metanol= 100:1 para
obtener 0,60 g de 1-(1,3- dioxolan-2-ilmetil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo.
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,84 - 3,94 (2H, m), 3,98-4,07 (2H, m), 4,48 (2H, d, J = 4,3 Hz), 5,23 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,75 (1H,
d, J = 9,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,58 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,76 (1H, s)

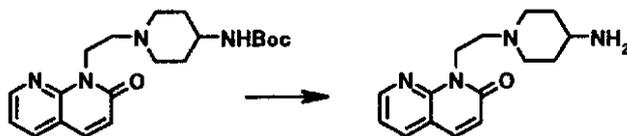
50

Ejemplo de referencia 21



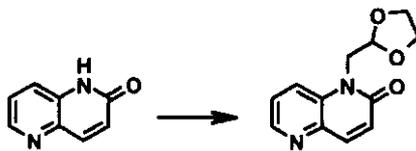
- 5 A una solución de 0,29 g de 2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-acetaldehído en 10 ml de cloruro de metileno se añadieron 0,30 g de (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo y 87 ml de ácido acético, la mezcla se agitó durante 10 minutos, y a la mezcla de reacción se añadieron 0,48 g de triacetoxiborohidruro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A ello se añadieron agua, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 100:1 para obtener 0,27 g de 1-(2-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa marrón claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,51 (11H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,66-2,72 (2H, m), 2,98-3,06 (2H, m), 3,41-3,56 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 4,65-4,70 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,7, 4,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz)

Ejemplo de referencia 22



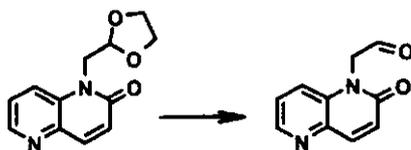
- 20 A una solución de 0,26 g de (1-(2-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 20 ml de etanol se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió agua y éter dietílico y la capa acuosa se separó y se lavó con éter dietílico, y, después, a ello se añadió una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a un pH de 13 a 14. A ello se añadieron diclorometano y cloruro sódico, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo mientras se eliminaban las sales. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el sólido se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,15 g de (1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarilla. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,31-1,43 (2H, m), 1,77-1,91 (4H, m), 2,13-2,22 (2H, m), 2,62-2,73 (3H, m), 3,03-3,10 (2H, m), 4,66-4,72 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,6, 4,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 7,6, 1,9 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 4,6, 1,9 Hz)

Ejemplo de referencia 23



- 40 A una solución de 1,2 g de 1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 24 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,82 g de hidruro sódico al 60% a 60°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y después se agitó a 55 - 80 °C durante 30 minutos. A ello se añadieron 1,3 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano a 60°C, la temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta 100°C durante 4 horas y a la mezcla de reacción se añadieron 2,3 g de carbonato potásico, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de dejar durante la noche, se añadieron 0,85 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano y 0,33 g de hidruro sódico al 60% y la mezcla se agitó a 70 - 75 °C durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, agua, y después se añadieron agua y cloroformo, y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 49:1 para obtener 1,1 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,82-3,94 (2H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 4,52 (2H, d, J = 4,2 Hz), 5,22 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,6, 4,5 Hz), 7,90-7,98 (2H, m), 8,54 (1H, dd, J = 4,5, 1,2 Hz)

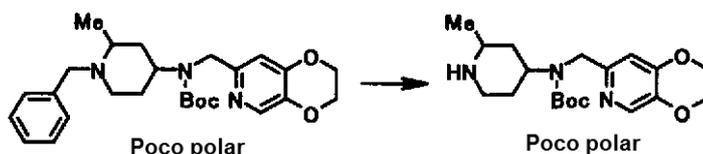
Ejemplo de referencia 24



- 5 A 1,0 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona se añadieron 5 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a 60 - 70 °C durante 30 minutos y después se agitó a 70 - 90 °C durante 4 horas. A ello se añadieron 5 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadieron una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, cloruro sódico y cloroformo, y la capa orgánica se separó. y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,73 g de (2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído como una sustancia oleosa naranja.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,15 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,43-7,49 (1H, m), 7,96-8,03 (2H, m), 8,56-8,62 (1H, m), 9,76 (1H, s)

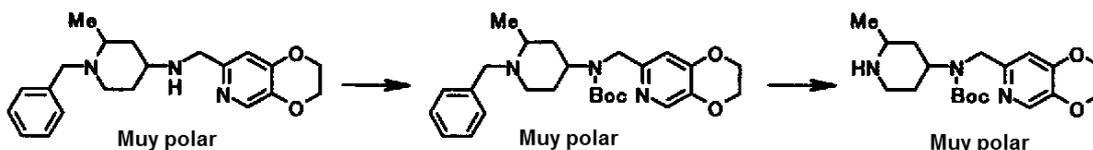
15

Ejemplo de referencia 25



- 20 A una solución de 0,24 g de (1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo en 3 ml de metanol se añadieron 90 μl de ácido acético y 0,32 g de hidróxido de paladio al 20%. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas 30 minutos en atmósfera de hidrógeno. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,16 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) (2-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una espuma amarilla.
- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,45 (9H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,67-1,75 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 3,04-3,17 (1H, m), 3,26-3,35 (1H, m), 3,83-3,93 (1H, m), 4,27-4,51 (7H, m), 6,71-6,83 (1H, m), 8,08 (1H, s), 9,40-9,60 (1H, m)

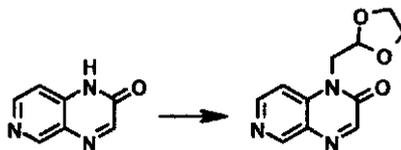
30 Ejemplo de referencia 26



- 35 (1) Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 61 se obtuvo (1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo a partir de 1-bencil-N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-2-metilpiperidin-4-amina.
- (2) Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 25 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) (2-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de 1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-2-ilcarbamato.

- 40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27-1,57 (14H, m), 1,82-2,00 (2H, m), 2,83-2,97 (1H, m), 3,14-3,27 (1H, m), 3,40-3,53 (1H, m), 4,26-4,61 (7H, m), 6,62-7,02 (1H, m), 8,05-8,13 (1H, m), 9,84-10,06 (1H, m)

Ejemplo de referencia 27

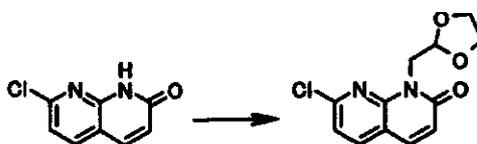


5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 3 se obtuvo 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(3,4-b)pirazin-2(1H)-ona a partir de pirido(3,4-b)pirazin-2(1H)-ona y 2-bromometil-1,3-dioxolano.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,84-4,02 (4H, m), 4,44 (2H, d, J = 4,0 Hz), 5,24 (1H, t, J = 4,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,33 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,07 (1H, s)

10

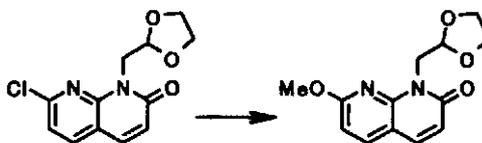
Ejemplo de referencia 28



15 A una solución de 3,2 g de 7-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 32 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 3,7 g de carbonato potásico, y la mezcla se agitó a 50 - 60 °C durante 23 minutos y, después, a ello se añadieron 2,2 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano, y la mezcla se agitó a 60 - 78 °C durante 25 minutos. A ello se añadieron 16 ml de N,N-dimetilformamida y 1,1 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano, la mezcla se agitó a 90 - 95 °C durante 2 horas 15 minutos, se añadieron 3,7 g de carbonato potásico, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo = 1:1 para obtener 3,6 g de 7-cloro-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,86-3,96 (2H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 4,63 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,60 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,75 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz)

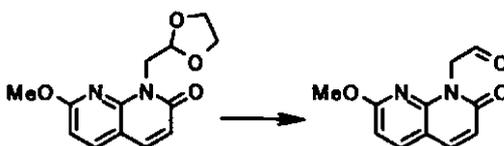
Ejemplo de referencia 29



30 A una solución de 2,5 g de 7-cloro-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 30 ml de metanol se añadieron 5,4 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 3 horas 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió agua, una solución de cloruro amónico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 2,9 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarilla.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,84-3,94 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 4,65 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,56 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz)

Ejemplo de referencia 30

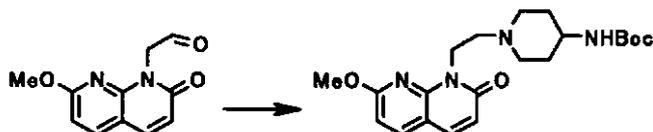


45

A 2,8 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, se añadieron 20 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a 60 - 72 °C durante 5 horas 20 minutos, y a 80 - 85 °C durante 2 horas 20 minutos, después se añadieron 4 ml de agua y la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas. La mezcla reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dejó durante la noche y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,8 g de (7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 5,23 (2H, d, J = 0,7 Hz), 6,63-6,67 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,65-9,67 (1H, m)

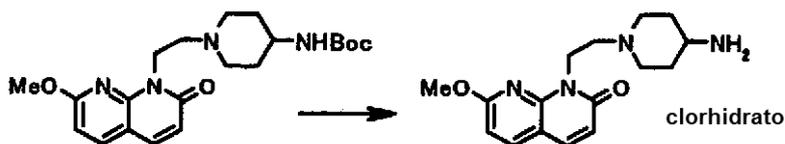
Ejemplo de referencia 31



A una solución de 1,6 g de (7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 70 ml de diclorometano, se añadieron 1,5 g de (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo y 0,42 ml de ácido acético, la mezcla se agitó durante 20 minutos, después se añadieron 2,3 g de triacetoxiborohidruro y la mezcla de reacción y la mezcla se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas 10 minutos.. A ello se añadieron agua, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 50:1 para obtener 2,8 g de 1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato como una espuma blanca.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,51 (11H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 2,98-3,06 (2H, m), 3,41-3,52 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,38-4,47 (1H, m), 4,61-4,66 (2H, m), 6,57 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,5 Hz)

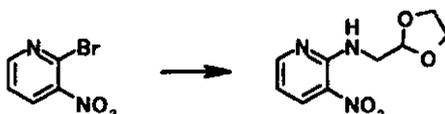
Ejemplo de referencia 32



A 2,8 g de (1-(2-(7-oxo-1,8naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo se añadieron 50 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al sólido obtenido de este modo se añadió acetato de etilo y un cristal se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener 2,3 g de (1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona) clorhidrato como un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,90-2,05 (2H, m), 2,34-2,43 (2H, m), 3,17-3,30 (2H, m), 3,55-3,67 (3H, m), 3,93-4,02 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,88-4,94 (2H, m), 6,62 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,5 Hz)

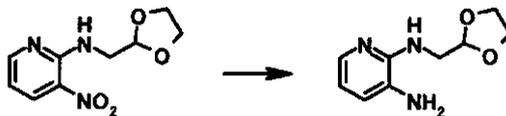
Ejemplo de referencia 33



Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 14 Se obtuvo N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-nitropiridin-2-amina a partir de 2.bromo-3-nitropiridina y 1-(1,3-dioxolan-2-il)metanamina.

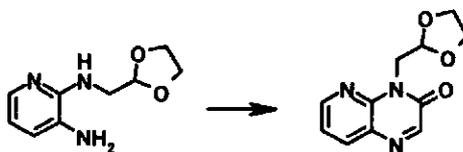
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,90-4,10 (6H, m), 5,17 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,64-6,69 (1H, m), 8,36-8,44 (3H, m)

Ejemplo de referencia 34



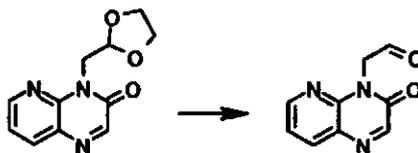
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 15 se obtuvo 3-amino-2-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)aminopiridina a partir de N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-nitropiridin-2-amina.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,20-3,60 (2H, ancho), 3,70-3,74 (2H, m), 3,87-4,08 (4H, m), 4,76-4,88 (1H, ancho), 5,16 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 7,4, 5,2 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 7,4, 1,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 5,2, 1,3 Hz)

10 Ejemplo de referencia 35



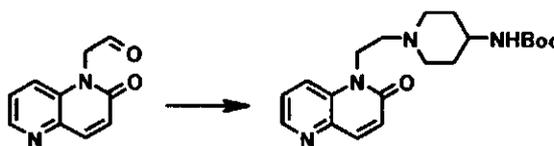
- 15 A una solución de 0,20 g de 3-amino-2-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)aminopiridina en 2 ml de etanol se añadieron 0,25 g de una solución al 45% - 50% de en tolueno de oxoacetato de etilo y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a ella se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol 100:0 a 90:10 para obtener 0,16 g 4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona como un sólido marrón claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,85-3,95 (2H, m), 4,06-4,16 (2H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,56 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,9, 4,7 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 7,9, 1,7 Hz), 8,35 (1H, s), 8,60 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz)

25 Ejemplo de referencia 36



- 30 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 4 se obtuvo (3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído a partir de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,33 (2H, s), 7,35 (1H, dd, J = 7,9, 4,7 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 7,9, 1,7 Hz), 8,40 (1H, s), 8,52 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 9,75 (1H, s)

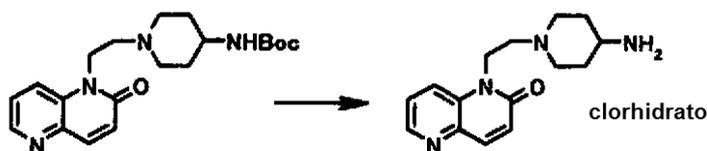
35 Ejemplo de referencia 37



- 40 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 42 se obtuvo (1-(2-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo a partir de (2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo.
RMN ^1H (CDCl_3 , D_2O) δ : 1,24-1,46 (11H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,88-2,97 (2H, m), 4,35-4,55 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 4,5 Hz), 7,74-7,78 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,55 (1H, dd, J = 4,5, 1,1 Hz)

45

Ejemplo de referencia 38



- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 13 se obtuvo 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (1-(2-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo.
 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,80-2,10 (2H, m), 2,26-2,48 (2H, m), 3,10-3,40 (2H, m), 3,53-3,70 (3H, m), 3,90-4,10 (2H, m), 4,84-4,90 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 9,0, 5,5 Hz), 8,26 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,81 (1H, d, J = 5,5 Hz)

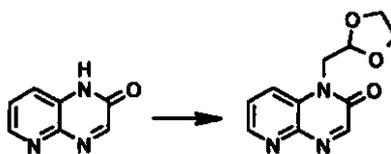
10

Ejemplo de referencia 39



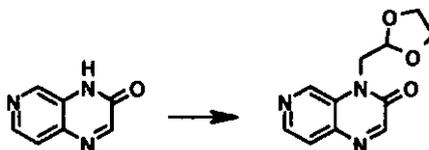
- 15 A una suspensión de 3,8 g de piridin-2,3-diamina en 100 ml de dioxano se añadieron 7,1 g de una solución al 45% - 50% de en tolueno de oxoacetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y a ella se añadió éter dietílico. El sólido se eliminó mediante filtración para obtener 3,9 g de pirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona como un sólido marrón claro.
 20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,58 (1H, dd, J = 8,2, 4,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 8,37 (1H, s), 8,53 (1H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz)

Ejemplo de referencia 40



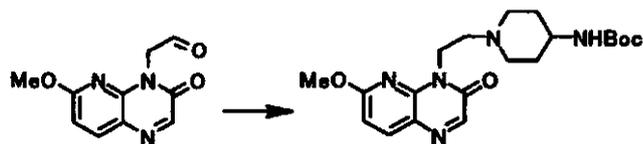
- 25 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 3 se obtuvo 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona a partir de pirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona y 2-bromometil-1,3-dioxolano.
 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,83-4,00 (4H, m), 4,49 (2H, d, J = 4,0 Hz), 5,23 (1H, t, J = 4,0 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,5, 4,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 8,56 (1H, s), 8,66 (1H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz)

Ejemplo de referencia 41



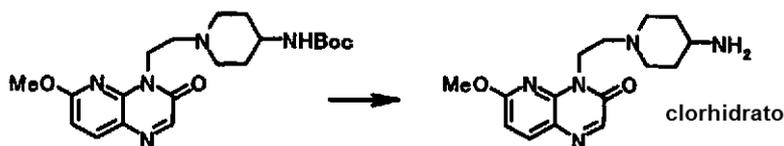
- 35 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 3 se obtuvo 4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(3,4-b)pirazin-2(1H)-ona a partir de pirido(3,4-b)pirazin-2(1H)-ona y 2-bromometil-1,3-dioxolano.
 40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,85-4,05 (4H, m), 4,53 (2H, d, J = 4,2 Hz), 5,29 (1H, t, J = 4,2 Hz), 7,73 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,49 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,05 (1H, s)

Ejemplo de referencia 42



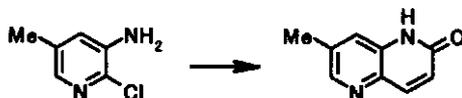
- 5 A una solución de 0,18 g de (6-metoxi-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído en 4 ml de diclorometano, se añadieron 0,16 g de (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo y 47 μ l de ácido acético y 0,26 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante éter dietílico, metanol y hexano, y el sólido se retiró por filtración para obtener 0,23 g de (1-(2-(6-metoxi-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido marrón claro.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25-1,47 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,86-1,95 (2H, m), 2,18-2,28 (2H, m), 2,70-2,77 (2H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 3,38-3,52 (1H, ancho), 4,02 (3H, s), 4,35-4,44 (1H, m), 4,53-4,59 (2H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,15 (1H, s)

Ejemplo de referencia 43



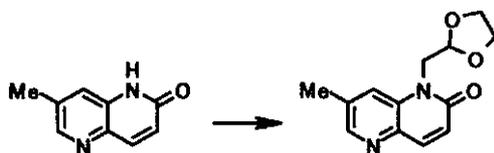
- 20 A una suspensión de 0,23 g de ((1-(2-(6-metoxi-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 3 ml de acetato de etilo, se añadieron 4,0 ml de una solución de 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas y después se dejó durante la noche. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se filtró para obtener 0,23 g de (4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona) como un sólido amarillo.
- 25 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,88-2,03 (2H, m), 2,32-2,43 (2H, m), 3,18-3,32 (2H, m), 3,52-3,74 (3H, m), 3,91-4,04 (2H, m), 4,07 (3H, s), 4,87-4,93 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,18 (1H, s)

Ejemplo de referencia 44



- 35 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 1 se obtuvo 7-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 2-cloro-5-metilpiridin-3-amina y acrilato de etilo.
- RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,39 (3H, s), 6,66 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,43-7,47 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,32-8,34 (1H, m), 11,81-11,85 (1H, ancho)

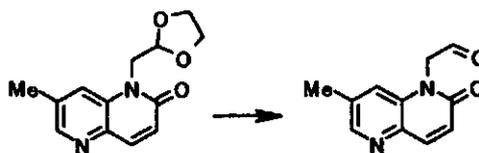
Ejemplo de referencia 45



- 45 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 3 se obtuvo 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 7-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y

2-bromometil-1,3-dioxolano. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,50 (3H, s), 3,84-3,93 (2H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,50 (2H, d, $J = 4,2$ Hz), 5,22 (1H, t, $J = 4,2$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,69-7,73 (1H, m), 7,89 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 1,5$ Hz)

5 Ejemplo de referencia 46



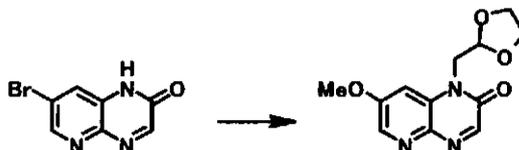
10 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 4 se obtuvo (7-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído a partir de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.
RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,41 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,73-7,78 (1H, m), 7,97 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,38-8,42 (1H, m), 9,70 (1H, s)

15 Ejemplo de referencia 47



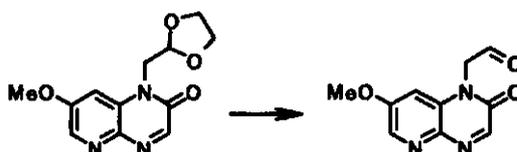
20 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 39 se obtuvo 7-bromopirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona a partir de 5-bromopiridin-2,3-diamina y oxoacetato de etilo. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 7,86 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 12,56-12,64 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 48



25 A una suspensión de 4,0 g de 7-bromopirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona en 40 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 8,2 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol y 0,25 g de bromuro de cobre (I) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 - 90 °C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 55°C a ello se añadieron 2,8 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano, y la mezcla se agitó a 80 - 90 °C durante 1 hora 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se dejó durante la noche. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 80 - 90 °C durante 1 hora, y después se agitó a 90 - 100 °C durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a ello se añadieron acetato de etilo y agua. La sustancia insoluble se retiró por filtración, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 100:0 a 95:5, a la sustancia oleosa naranja obtenida de este modo se añadió acetato de etilo, y el sólido se retiró por filtración para obtener 0,12 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxipirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona como un sólido naranja.
35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,84-3,93 (2H, m), 3,93-4,02 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,47 (2H, d, $J = 3,8$ Hz), 5,21 (1H, t, $J = 3,8$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,38 (1H, s)

40 Ejemplo de referencia 49

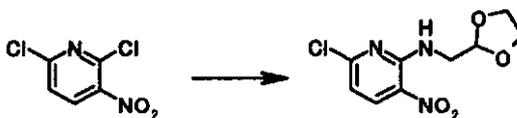


45

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 4 se obtuvo (7-metoxi-2-oxo-pirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)acetaldehído partir de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxipirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona.
 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,94 (3H, s), 5,31 (2H, s), 7,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,32 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,68 (1H, s)

5

Ejemplo de referencia 50



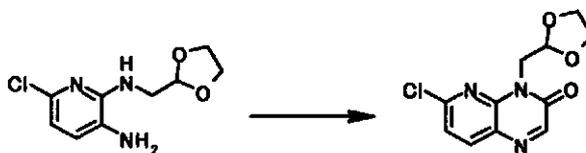
10 A una solución de 0,50 g de 2,6-dicloro-3-nitropiridina en 5 ml de acetonitrilo se añadieron 0,43 g de carbonato potásico, a ello se añadió una solución de 0,24 ml de 2-aminometil-1,3-dioxolano en 3 ml de acetonitrilo en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a durante 2 horas en enfriamiento con hielo. A ello se añadieron adicionalmente 80 ml de 2-aminometil-1,3-dioxolano y la mezcla se agitó a durante 2 horas en enfriamiento con hielo.
 15 A ello se añadieron agua y acetato de etilo en enfriamiento con hielo, la capa orgánica se separó, se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo= 20:1 para obtener 0,44 g de 6-cloro-N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-nitropiridin-2-amina como un sólido amarillo.
 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,90-4,00 (2H, m), 4,00-4,12 (2H, m), 5,16 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,40-8,60 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 51



25 A una suspensión de 13 g de polvo de hierro en 650 ml de etanol y 350 ml de agua se añadieron 14 g de cloruro sódico y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 20 minutos. A ello se añadieron 10 g de 6-cloro-N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-nitropiridin-2-amina a 65 °C y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 30 minutos. La sustancia insoluble se retiró por filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación hasta 300 ml a presión reducida, a ello se añadió acetato de etilo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo.
 30 La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de acetato de etilo, para obtener 6,5 g de 3-amino-6-cloro-2-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)aminopiridina como un sólido morado claro.
 35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,15 (2H, s), 3,68 (2H, dd, J = 6,0, 4,2 Hz), 3,88-3,98 (2H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 5,14 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,7 Hz)

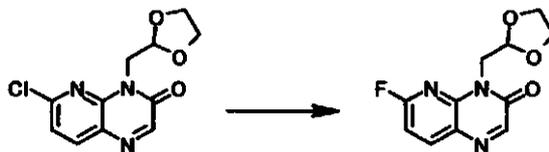
Ejemplo de referencia 52



40 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 16 se obtuvo 6-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona a partir de 3-amino-6-cloro-2-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)aminopiridina y oxoacetato de etilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,87-3,96 (2H, m), 4,08-4,18 (2H, m), 4,56 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,58 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,32 (1H, s)

45

Ejemplo de referencia 53



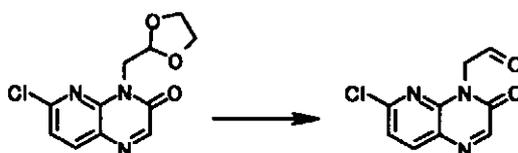
- 5 A una solución de 0,10 g de 6-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(2,3-b)pirazin.3(4H)-ona en 3 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,57 g de fluoruro de cesio, y la mezcla se agitó a 90 - 100 °C durante 1 hora 10 minutos. A ello se añadieron 0,57 g de fluoruro de cesio y la mezcla se agitó a 90 - 100 °C durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadieron acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico diluido y una solución de cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 50:1 para obtener 60 mg de 4-(1-,3-dioxolan-2-ilmetil)-6-fluoropirido(2,3-b)pirazin-3(4H) como un sólido amarillo claro.
- 10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,86-3,96 (2H, m), 4,06-4,16 (2H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,54 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,4, 7,3 Hz), 8,30 (1H, s)
- 15

Ejemplo de referencia 54



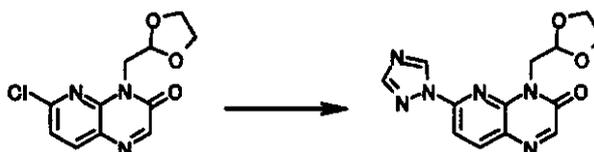
- 20 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 4 se obtuvo (6-fluoro-3-oxopirido(2,S-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído a partir de 4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-6-fluoropirido(2,S-b)pirazin-S(4H)-ona.
- 25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 5,27 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 8,5, 7,1 Hz), 8,34 (1H, s), 9,75 (1H, s)

Ejemplo de referencia 55



- 30 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 4 se obtuvo (6-cloro-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído a partir de 6-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona.
- 35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 5,31 (2H, s), 7,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,36 (1H, s), 9,76 (1H, s)

Ejemplo de referencia 56

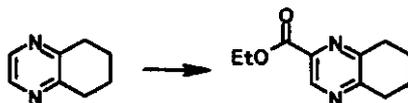


- 40 A una solución de 0,30 g de 6-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(2,3-b)pirazin.3(4H)-ona y 78 mg de 1,2,4-triazol en 9 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 48 mg de hidruro sódico al 60%, y la mezcla se agitó a 40 - 50 °C durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadieron adicionalmente 78 mg de 1,2,4-triazol 48 mg de hidruro sódico al 60% y la mezcla se agitó a 40 - 50 °C durante 1 hora 30 minutos, y se agitó a 60 - 70 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se cargó con una solución mixta de acetato de etilo y agua y se neutralizó con 2,0 mol/l de ácido clorhídrico, y la sustancia insoluble se retiró por filtración. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una
- 45

solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 80:0 a 30:70 y se lavó con éter diisopropílico para obtener 77 mg de 4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-6(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirido (2,3-b)pirazin-3(4H)-ona como un sólido rojo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,86-3,96 (2H, m), 4,04-4,14 (2H, m), 4,67 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,47 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,16 (1H, s), 8,34-8,37 (2H, m), 9,19 (1H, s)

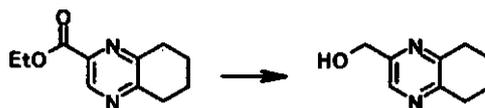
Ejemplo de referencia 57



A una solución de 1,0 g de oxalato de monoetilo en 14 ml de diclorometano se añadieron 0,47 g de 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalina, 91 μl de ácido sulfúrico concentrado, 1,7 g de persulfato sódico y una suspensión de 60 mg de nitrato de plata en 14 ml de agua, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron adicionalmente 1,7 g de persulfato sódico y 60 mg de nitrato de plata, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora 50 minutos. La mezcla de reacción se cargó con cloroformo y el pH se ajustó a un pH de 7,5 con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 90:0 a 67:33 para obtener 0,16 g de 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2-carboxilato de etilo como una sustancia oleosa amarilla.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,92-2,00 (4H, m), 3,00-3,10 (4H, m), 4,50 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 9,02 (1H, s)

Ejemplo de referencia 58



A una solución de 0,16 g de 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2-carboxilato de etilo en 1,5 ml de tetrahydrofurano se añadieron 29 mg de hidruro de litio-aluminio en enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó durante 45 minutos, a ella se añadieron además 29 mg de hidruro de litio-aluminio, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A ello se añadieron acetato de etilo y agua, la sustancia insoluble se retiró por filtración, a un filtrado se añadió cloruro sódico, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,10 g de (5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2-il)metanol como un sólido marrón.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,89-1,98 (4H, m), 2,92-3,01 (4H, m), 4,76 (2H, s), 8,33 (1H, s)

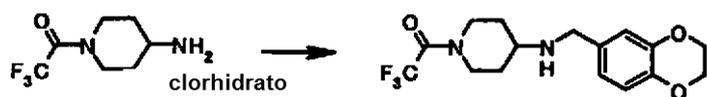
Ejemplo de referencia 59



Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 67 se obtuvo 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2-carbaldeído a partir de (5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2-il)metanol.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,96-2,01 (4H, m), 3,03-3,10 (4H, m), 8,91 (1H, s), 10,09 (1H, s)

Ejemplo de referencia 60



- 5 A una suspensión de 1,0 g de 1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina clorhidrato en 20 ml de diclorometano, se añadieron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído y ,025 ml de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 1,37 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se añadieron agua y acetato de etilo y el pH de la mezcla se ajustó a pH 1,5 con 1 mol/l de ácido clorhídrico. La capa acuosa se separó y se lavó con éter dietílico, a ello se añadió acetato de etilo, y el pH de la capa acuosa se ajustó a un pH de 7,8 con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,4 g de N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina como una sustancia oleosa incolora.
- 10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,35-1,50 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,02-3,12 (1H, m), 3,18-3,28 (1H, m), 3,71 (2H, s), 3,90-4,00 (1H, m), 4,25 (4H, s), 4,25-4,32 (1H, m), 6,75-6,83 (3H, m)

Ejemplo de referencia 61

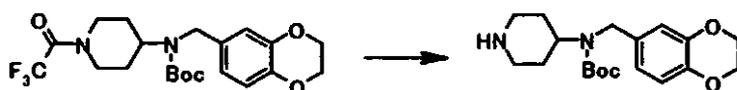
20



- 25 A una solución de 1,4 g de N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,88 g de dicarbonato de terc-butilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A ello se añadieron 0,28 ml de trietilamina, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y después se añadieron 0,44 g de dicarbonato de di-terc-butilo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de agitar a 40 °C durante 30 minutos, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo= 1:1 para obtener 1,4 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil) (1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo como una espuma blanca.
- 30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,60-1,82 (4H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,15-4,40 (3H, m), 4,25 (4H, s), 4,50-4,65 (1H, m), 6,60-6,75 (2H, m), 6,70-6,73 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,3 Hz)

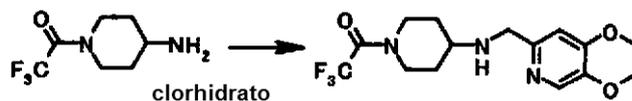
Ejemplo de referencia 62

35



- 40 A una solución de 1,4 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil) (1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo en 20 ml de metanol, se añadieron 5 ml de agua y 0,53 g de carbonato potásico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 15 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y a ello se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,0 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil) (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa amarilla.
- 45 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 1,35-1,70 (4H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 4,15-4,35 (3H, m), 4,24 (4H, s), 6,66-6,71 (1H, m), 6,73-6,75 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz)

Ejemplo de referencia 63



5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 60 se obtuvo N-(2,3-dihidro-1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina a partir de 1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina clorhidro y 2,3-dihidro-1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39-1,51 (2H, m), 1,93-2,01 (2H, m), 2,79-2,88 (1H, m), 3,02-3,10 (1H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,90-3,99 (1H, m), 4,25-4,35 (5H, m), 6,80 (1H, s), 8,11 (1H, s)

10

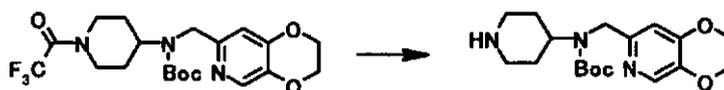
Ejemplo de referencia 64



15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 61 se obtuvo (2,3-dihidro-1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) (1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de N-(2,3-dihidro-1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,37-1,84 (4H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,98-4,06 (1H, m), 4,25-4,41 (7H, m), 4,54-4,62 (1H, m), 6,74 (1H, s), 8,05 (1H, s)

20

Ejemplo de referencia 65



25 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 62 se obtuvo (2,3-dihidro-1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) (piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (2,3-dihidro-1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) (1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (9H, s), 1,34-1,71 (4H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 3,04-3,11 (2H, m), 4,11-4,48 (7H, m), 6,75 (1H, s), 8,05 (1H, s)

30 Ejemplo de referencia 66



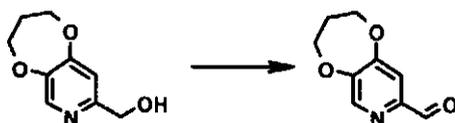
35 A una solución de 0,11 kg de la sal disódica de 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-1,4-dihidropiridin-4-ona en 600 ml de dimetilsulfóxido, se añadieron 0,25 kg de carbonato potásico y 81 ml de 1-bromo-3-cloropropano, y la mezcla se agitó a 80 - 90 °C durante 3 horas 20 minutos, a de 90 ° a 100 °C durante 45 minutos, y después a 80 - 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y cloroformo, y la sustancia insoluble se retiró por filtración. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 31 g de 3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-il)metanol como una sustancia oleosa marrón.

40

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,23-2,30 (2H, m), 4,24-4,28 (2H, m), 4,33-4,37 (2H, m), 4,63 (2H, s), 6,82 (1H, s), 8,19 (1H, s)

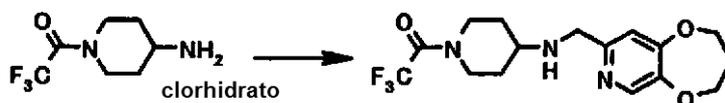
45

Ejemplo de referencia 67



- 5 A una solución de 13 g de 3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-il)metanol en 250 ml de cloroformo se añadieron 13 g de dióxido de manganeso, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A ello se añadieron 20 g de dióxido de manganeso de forma dividida, después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a de 60 a 70 ° C durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo= 1:1 para obtener 2,2 g de 3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-carbaldehído como un sólido blanco amarillento claro.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,28-2,35 (2H, m), 4,36-4,43 (4H, m), 7,53 (1H, s), 8,36 (1H, s), 9,94 (1H, s)

15 Ejemplo de referencia 68



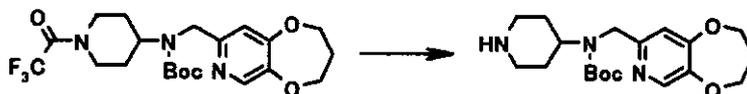
- 20 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 60 se obtuvo N-(3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-ilmetil)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina a partir de 1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina clorhidrato y 3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-carbaldehído.
- RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39-1,52 (2H, m), 1,93-2,01 (2H, m), 2,12-2,30 (2H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,18-3,28 (1H, m), 3,81 (2H, s), 3,90-3,99 (1H, m), 4,21-4,38 (5H, m), 6,85 (1H, s), 8,18 (1H, s)

25 Ejemplo de referencia 69



- 30 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 61 se obtuvo (3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-ilmetil) (1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo a partir de N-(3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-ilmetil)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina.
- RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,55-1,90 (4H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,65-2,80 (1H, m), 3,04-3,21 (1H, m), 3,70-4,50 (8H, m), 4,55-4,64 (1H, m), 6,78 (1H, s), 8,13 (1H, s)

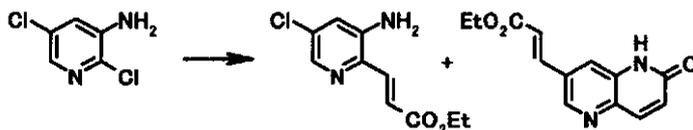
35 Ejemplo de referencia 70



- 40 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 62 se obtuvo (3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-ilmetil)(piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo a partir de (3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-ilmetil)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il) carbamato.
- RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,72 (13H, m), 2,17-2,28 (2H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 3,01-3,11 (2H, m), 4,10-4,50 (7H, m), 6,79 (1H, s), 8,13 (1H, s)

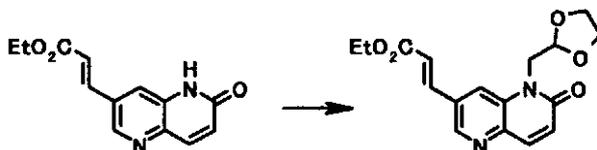
45

Ejemplo de referencia 71



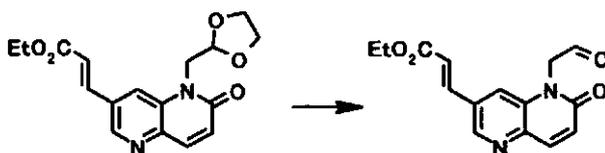
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 1 se obtuvo (2E)-3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il)acrilato de etilo y (2E)-3-(6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo a partir de 2,5-dicloropiridin-3-amina y acrilato de etilo. (2E)-3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il)acrilato de etilo RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,04 (2H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,91 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 15,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,0 Hz)
- 10 (2E)-3-(6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,77 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,80-7,84 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,82-8,87 (1H, m), 11,98 (1H, s)

Ejemplo de referencia 72



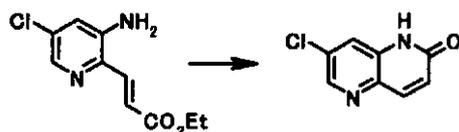
- 15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 3 se obtuvo (2E)-3-(5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo a partir de (2E)-3-(6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo y 2-bromometil-1,3-dioxolano.
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,84-3,93 (2H, m), 3,96-4,06 (2H, m), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,53 (2H, d, J = 4,1 Hz), 5,20 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,63 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,03-8,06 (1H, m), 8,68 (1H, d, J = 1,7 Hz)

Ejemplo de referencia 73



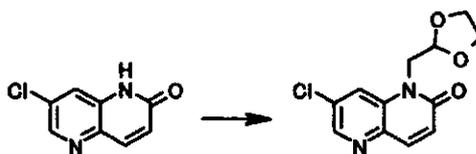
- 25 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 4 se obtuvo (2E)-3-(6-oxo-5-(2-oxoetil)-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo a partir de (2E)-3-(5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo.
- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,19 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,34-7,38 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,79 (1H, s)

Ejemplo de referencia 74



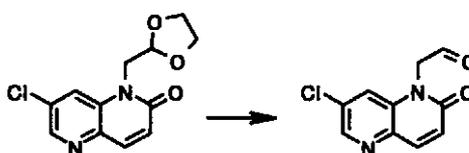
- 35 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 2 se obtuvo 7-cloro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de (2E)-3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il)acrilato de etilo.
- 40 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 6,77 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,70-7,73 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,95-12,05 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 75



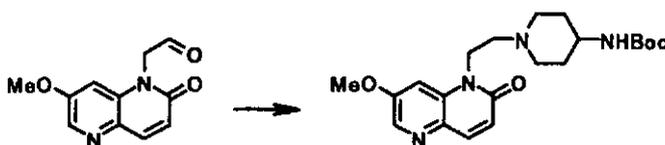
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 3 se obtuvo 7-cloro-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 7-cloro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 2-bromometil-1,3-dioxolano.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,84-4,06 (4H, m), 4,46 (2H, d, J = 4,2 Hz), 5,20 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,0 Hz)

10 Ejemplo de referencia 76



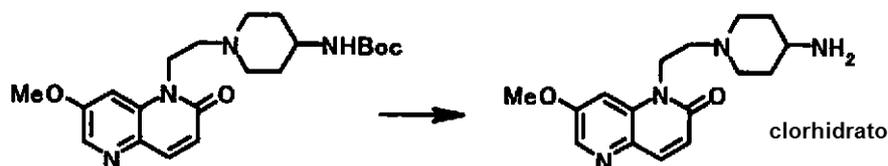
- 15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 4 se obtuvo (7-cloro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído a partir de 7-cloro-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,13 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,31-7,33 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,78 (1H, s)

Ejemplo de referencia 77



- 20 A una solución de 0,16 g de (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 2 ml de diclorometano, se añadieron 0,14 g de (piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo, 41 ml de ácido acético y 0,23 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se cargó con cloroformo e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y el pH se ajustó a un pH de 8,5. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 19:1 para obtener 0,23 g de 1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa amarilla. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,48 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,91-1,99 (2H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,90-2,97 (2H, m), 3,42-3,54 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,32-4,47 (3H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz)

35 Ejemplo de referencia 78

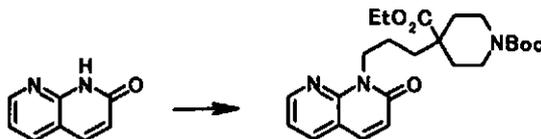


- 40 A una solución de 0,23 g de (1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 5 ml de etanol se añadieron 5 ml de una solución de 6,0 mol/ml de una solución de cloruro de hidrógeno/etanol a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,22 g de (1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona) clorhidrato como un sólido amarillo claro.
RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,93-2,07 (2H, m), 2,34-2,44 (2H, m), 3,20-3,33 (2H, m), 3,57-3,67 (3H, m), 3,90-4,01 (2H, m),

4,05 (3H, s), 4,73-4,85 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,3 Hz)

Ejemplo de referencia 79

5

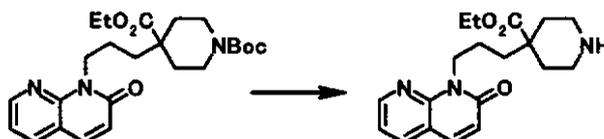


A una solución de 0,15 g de 1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 2 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 45 mg de hidruro sódico al 60%, y la mezcla se agitó a 50 - 65 °C durante 1 hora. A ello se añadió una solución de 0,44 g de 4-etil 4-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butilo en 1,2 ml de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agitó a 80 - 90 °C durante 1 hora 30 minutos y se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo = 3:2 para obtener 0,29 g de 4-etil 4-(S-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32-1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,65-1,72 (4H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,75-4,00 (2H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,43-4,48 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 7,7, 4,7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 4,7, 1,8 Hz)

20

Ejemplo de referencia 80



25

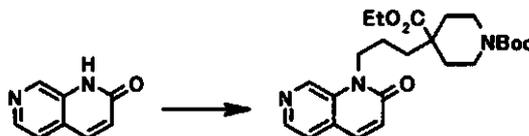
A una solución de 0,53 g de (4-etil 4-(S-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butilo en 6 ml de cloroformo se añadieron 25 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se neutralizó y se añadió cloroformo, La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,47 g de 4-(3-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperidin-4-carboxilato de etilo como una sustancia oleosa incolora.

30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45-1,54 (2H, m), 1,64-1,71 (4H, m), 2,12-2,20 (2H, m), 2,67-2,78 (2H, m), 3,02-3,08 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,41-4,47 (3H, m), 6,73 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,6, 4,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz)

35

Ejemplo de referencia 81



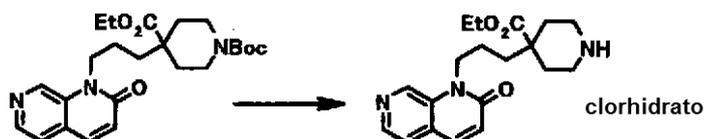
40

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 79 se obtuvo 4-(3-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butil-4-etilo a partir de 1,7-naftiridin-2(1H)-ona y 4-(3-((metanosulfonil)oxi)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20-1,74 (9H, m), 1,44 (9H, s), 2,05-2,13 (2H, m), 2,74-2,95 (2H, m), 3,77-3,95 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,26-4,31 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,74 (1H, s)

45

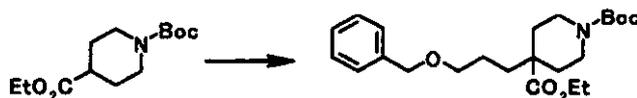
Ejemplo de referencia 82



- 5 A una solución de 0,50 g de 4-(3-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butil-4-etilo en 3 ml de etanol, se añadieron 3,0 ml de una solución de 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A ello se añadieron 2,0 ml de de 4,0 mol de una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se retiró por filtración para obtener 0,29 g de 4-(3-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)propil) piperidin-4-il)carboxilato de etilo clorhidrato como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,58 (2H, m), 1,62-1,72 (4H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,70-2,82 (2H, m), 3,14-3,25 (2H, m), 4,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,24-4,30 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,88-9,07 (2H, m), 9,17 (1H, s)

Ejemplo de referencia 83

15



- 20 A una solución de 1,2 ml de diisopropilamina en 20 ml de tetrahidrofurano gota a gota se añadieron 5,8 ml de una solución 1,6 mol/l de butiril litio/hexano a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A ello se añadió a gota a gota una solución de 2,0 g de 4-etil 4-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butilo en 2 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 1 hora. A ello se añadieron 1,7 ml de 3-bromopropiléter bencílico, y la temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 horas. La mezcla se cargó con agua y se ajustó a un pH de 2,0 con 6 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo = 10:1 para obtener 2,0 g de 4-etil 4-(3-(benciloxi)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25-1,45 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,50-1,65 (4H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,75-3,00 (2H, m), 3,42 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,75-3,95 (2H, m), 4,16 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,47 (2H, s), 7,26-7,37 (5H, m)

Ejemplo de referencia 84



- 35 A una solución de 2,0 g de 4-etil 4-(3-(benciloxi)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo en 20 ml de etanol se añadió una suspensión de 0,3 g de 10% de paladio sobre carbono en 2 ml de etanol y la mezcla se agitó a durante 4 horas en atmósfera de hidrógeno. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,7 g de 4-etil 4-(3-(hidroxipropil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo como una sustancia oleosa incolora. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,23-1,62 (6H, m), 1,45 (9H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,58-3,63 (2H, m), 3,75-3,95 (2H, m), 4,18 (2H, c, J = 7,2 Hz)

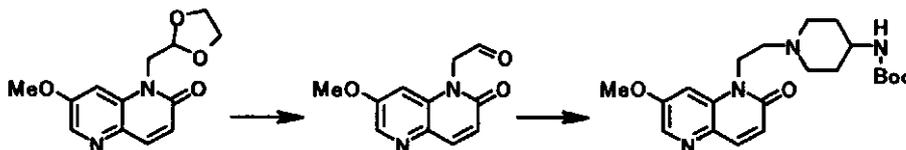
Ejemplo de referencia 85

45



A una solución de 1,7 g de 4-etil 4-(3-hidroxiopropil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo en 20 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,82 ml de trietilamina y 0,58 ml de cloruro de metanosulfonilo a 5 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A ello se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,9 g de 4-etil 4-(3-((metanosulfonil)oxi)propil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo como una sustancia oleosa incolora. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25-1,75 (6H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,80-3,95 (2H, m), 4,19 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,15-4,22 (2H, m)

Ejemplo de referencia 86



A 184 ml de ácido trifluoroacético al 80% se disolvieron 4,60 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas y a 60 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se cargó con cloroformo y se alcalinizó con una solución al 10% de hidróxido sódico acuoso en enfriamiento con hielo. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído como un sólido amarillo.

A 58 ml de cloroformo se disolvió el (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído obtenido, se añadieron 2,67 g de (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo y se añadieron 0,80 g de ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 4,23 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó durante 15 horas. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC y un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 4,36 g de (1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,44 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,90-2,00 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,87-2,99 (2H, m), 3,43-3,54 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,29-4,38 (2H, m), 4,40-4,49 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,16-7,19 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz)

Ejemplo de referencia 87



A una solución de 4,36 g de (1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 5 ml de cloroformo se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la eliminación mediante destilación del disolvente a presión reducida la mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Chromatorex-NH fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., y un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 2,16 g de (1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarilla.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (4H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,17-2,24 (2H, m), 2,63-2,73 (3H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,34-4,39 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz)

Ejemplo de referencia 88



- 5 A 50 ml de cloroformo se disolvieron 5,00 g de 3-bromo-1,5-naftiridina, se añadieron 6,40 g de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución al 5% de tiosulfato sódico acuoso y cloroformo, y la capa orgánica se separó. se lavó secuencialmente con una solución al 5% de hidróxido sódico acuoso y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Chromatorex-NH fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., y un eluyente de acetato de etilo:hexano= 1:1 para obtener 1,95 g de 3-bromo-1,5-naftiridin-5-óxido como un sólido amarillo claro.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,55 (1H, dd, J = 8,7, 6,0 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,23 (1H, d, J = 2,3 Hz)

15

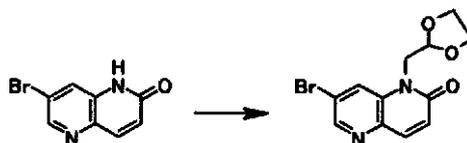
Ejemplo de referencia 89



- 20 A una solución de 0,50 g de 3-bromo-1,5-naftiridin-5-óxido en 10 ml de cloroformo, se añadieron 0,51 g de cloruro de p-toluenosulfonilo, 1,04 g de carbonato potásico y 3 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A ello se añadieron agua y cloroformo y el sólido se retiró por filtración para obtener 0,39 g de 7-bromo-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido blanco.
- 25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,85-7,87 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,8 Hz), 11,69-12,50 (1H, m)

25

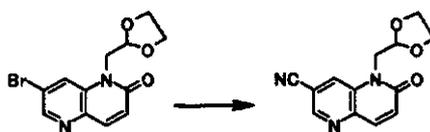
Ejemplo de referencia 90



- 30 A 5 ml de N,N-dimetilformamida se disolvieron 770 mg de 7-bromo-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, se añadieron 278 mg de hidruro sódico al 60%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A ello se añadieron 1,1 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano a 110°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y 1 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60 fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de acetato de etilo:hexano= 2:1 para obtener 467 mg de 7-bromo-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro.
- 35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,87-3,91 (2H, m), 4,00-4,03 (2H, m), 4,46 (2H, d, J = 4,1 Hz), 5,20 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,86-7,89 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,8 Hz)
- 40

40

Ejemplo de referencia 91



45

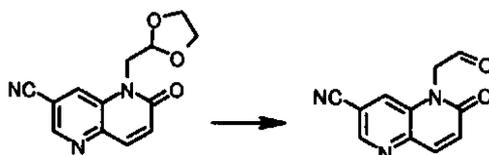
A 10 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se suspendieron 358 mg de 7-bromo-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 183 mg de cianuro de cobre, y la suspensión se calentó a reflujo durante 70 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a ello se añadió acetato de etilo, la mezcla se lavó secuencialmente con agua y una solución

salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60 fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de acetato de etilo:hexano= 1:1 para obtener

145 mg de 7-ciano-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo.

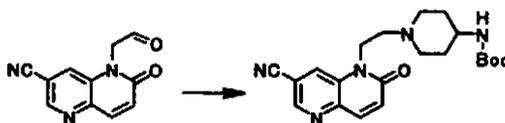
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,87-3,90 (2H, m), 3,98-4,02 (2H, m), 4,49 (2H, d, J = 4,1 Hz), 5,17 (1H, t, J = 4,1 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,23-8,24 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 1,8 Hz)

Ejemplo de referencia 92



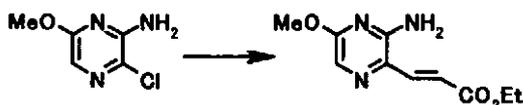
A 5 ml de ácido trifluoroacético al 90% se disolvieron 215 mg de 7-ciano-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y la solución resultante se agitó a 60 ° C durante 7 horas. Tras la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se alcalinizó con una solución al 10% de hidróxido sódico acuoso, después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60 fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de acetato de etilo:hexano= 1:1 y se lavó con agua para obtener 90 mg de (7-ciano-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,19 (2H, s), 7,09-7,11 (1H, m), 7,52-7,53 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,83 (1H, s)

Ejemplo de referencia 93



A una solución de 83 mg de (7-ciano-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 80 mg de piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo en 10 ml de cloroformo, se añadieron 24 μl de ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 136 mg de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Chromatorex-NH fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., y un eluyente de acetato de etilo:hexano= 1:1 para obtener 76 mg de (1-(2-(7-ciano-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33-1,39 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,92-1,97 (2H, m), 2,22-2,28 (2H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 3,46-3,51 (1H, m), 4,30-4,35 (2H, m), 4,41-4,45 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,12-8,15 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 1,4 Hz)

Ejemplo de referencia 94

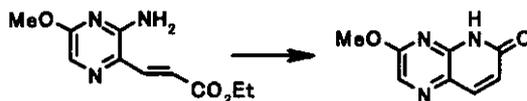


A una solución de 3,15 g de 3-cloro-6-metoxipirazin-2-amina en 20 ml de trietilamina se añadieron 2,6 ml de acrilato de etilo y se añadieron 0,50 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó a temperatura externa de 120 a 130 ° C durante 2 horas en un tubo sellado. A ello se añadieron 5 ml de trietilamina y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas 50 minutos. La mezcla reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dejó durante la noche, después se añadieron 0,5 ml de acrilato de etilo y 0,25 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 115 a 125 ° C durante 9 horas 20 minutos en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo= 4:1 para obtener 2,55 g de (2E)-3-(3-amino-5-metoxipirazin-2-il)acrilato de etilo como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 4,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,72 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 15,1

Hz), 7,61-7,68 (2H, m)

Ejemplo de referencia 95



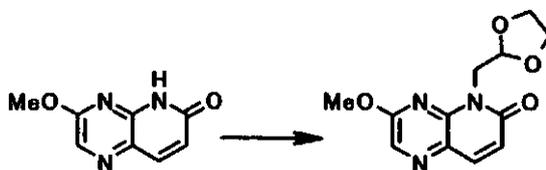
5

A una solución de 0,85 g de (2E)-3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il)acrilato de etilo en 40 ml de etanol se añadieron 2,20 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 7 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y al residuo resultante agua, una solución de cloruro amónico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se añadió con cloruro sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración y se lavó con éter dietílico para obtener 0,64 g de 3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona como un sólido amarillo claro.

10

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,06 (3H, s), 6,72 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,13 (1H, s), 9,68 (1H, s)

Ejemplo de referencia 96

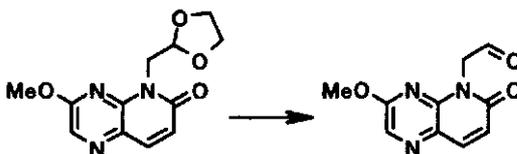


20

A una solución de 0,30 g de 3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona en 6 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,35 g de carbonato potásico, y la mezcla se agitó a 65 - 75 °C durante 10 minutos. A ello se añadieron 0,21 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano, y la mezcla se agitó a 95 - 100 °C durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadieron adicionalmente 0,05 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano y 120 mg de carbonato potásico y la mezcla se agitó a 95 - 100 °C durante 2 horas 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo= 2:1 para obtener 0,13 g de 5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,88-3,92 (2H, m), 4,06-4,12 (5H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,51 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,12 (1H, s)

25

Ejemplo de referencia 97



40

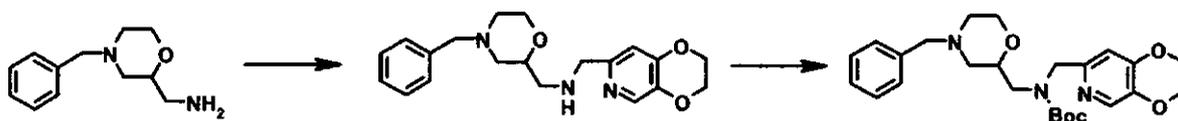
A 0,12 g de 5-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona se añadieron 5 ml de una solución al 90% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,12 g de (3-metoxi-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-5(6H)-il)acetaldehído como un sólido amarillo claro.

45

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,15 (1H, s), 9,71 (1H, s)

s)

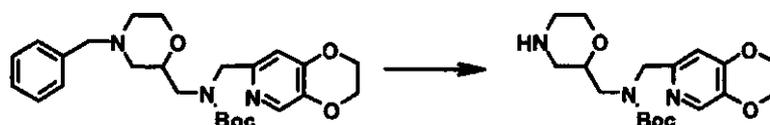
Ejemplo de referencia 98



5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 60 se obtuvo 1-(4-bencilmorfolin-2-il)-N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)metanamina a partir de 1-(4-bencilmorfolin-2-il)metanamina y 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído.

10 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 61 se obtuvo ((4-bencilmorfolin-2-il)metil)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo a partir de 1-(4-bencilmorfolin-2-il)-N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)metanamina
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34-1,49 (9H, m), 1,81-1,93 (1H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 2,56-2,66 (1H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 3,20-3,85 (7H, m), 4,23-4,35 (4H, m), 4,37-4,64 (2H, m), 6,68-6,74 (1H, m), 7,20-7,36 (5H, m), 8,07 (1H, s)

15 Ejemplo de referencia 99



20 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 25 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(morfolin-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo a partir de ((4-bencilmorfolin-2-il)metil)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,57 (9H, m), 2,75-3,10 (2H, m), 3,25-3,56 (4H, m), 3,93-4,19 (3H, m), 4,25-4,44 (4H, m), 4,46-4,67 (2H, m), 6,70-6,92 (1H, m), 8,10-8,19 (1H, m), 9,80-10,4 (1H, ancho)

25 Ejemplo de referencia 100



30 A una solución de 0,62 g de 2,6-dicloro-3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)piridina en 18 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,54 ml de trietilamina, 0,15 ml de ácido fórmico y 0,15 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó a 90 - 100 °C durante 4 horas 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. A ello se añadieron agua y acetato de etilo, la sustancia insoluble se retiró por filtración, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo = 8:1 para obtener 0,39 g de 2-cloro-5-fluoro-3-((metoximetoxi)metil)piridina como una sustancia oleosa incolora.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,43 (3H, s), 4,65 (2H, d, J = 0,8 Hz), 4,80 (2H, s), 7,66 (1H, dd, J = 8,4, 3,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 3,0 Hz)

40 Ejemplo de referencia 101



45 A una solución de 0,10 g de 2-cloro-5-fluoro-3-((metoximetoxi)metil)piridina en 3 ml de dioxano se añadieron 0,20 g de carbonato potásico, 68 μl de trimetilboroxina y 56 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. A ello se añadieron 0,20 g de carbonato potásico, 68 μl de trimetilboroxina y 56 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2

horas en atmósfera de nitrógeno. A ello se añadieron 0,20 g de carbonato potásico, 68 µl de trimetilboroxina y 56 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 horas en atmósfera de nitrógeno. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol = 100:1 para obtener 93 mg de una sustancia oleosa incolora. La sustancia se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo para obtener 64 mg de 5-fluoro-3-((metoximetoxi)metil)-2-metilpiridina como una sustancia oleosa incolora.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,49 (3H, s), 3,42 (3H, s), 4,58 (2H, s), 4,76 (2H, s), 7,47 (1H, dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,7$ Hz)

Ejemplo de referencia 102



A una solución de 0,49 g de 5-fluoro-3-((metoximetoxi)metil)piridina en 20 ml de dioxano se añadieron 10 ml de 6,0 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se agitó a 30 - 40 °C durante 1 hora. A ello se añadieron agua y acetato de etilo, y se ajustó el pH de la mezcla a un pH de 5,5 con una solución de hidróxido sódico acuoso al 20% y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,41 g de (5-fluoro-2-metilpiridin-3-il) metanol como una sustancia oleosa amarilla clara.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,40 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 2,46 (3H, s), 4,72 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,6$ Hz)

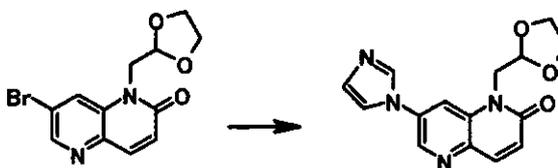
Ejemplo de referencia 103



A una solución de (5-fluoro-2-metilpiridin-3-il) metanol en 2 ml de diclorometano se añadieron 80 mg de tamices moleculares 3A y 40 mg de N-óxido de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A ello se añadieron 6,0 mg de perutenato de tetrapropilamonio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol = 100:1 para obtener 20 mg de 5-fluoro-2-metilnicotinaldehído como una sustancia oleosa incolora.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,87 (3H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 10,33 (1H, d, $J = 2,2$ Hz)

Ejemplo de referencia 104

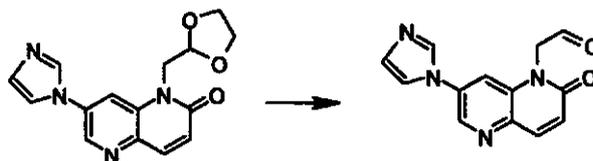


A una suspensión de 77 mg de hidruro sódico en 2 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,13 g de imidazol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 0,20 g de 7-bromo-1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona de forma dividida y después se añadieron 18 mg de óxido de cobre (II). La mezcla de reacción se agitó a 135 - 140 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadieron cloroformo y agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió un disolvente mixto de éter dietílico:acetato de etilo (3:1) y el sólido se retiró por filtración para obtener 0,12 g de (1-(1,3-dioxolan-2-il)metil)-7-(1H-imidazol-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,86-4,20 (4H, m), 4,55 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 5,18 (1H, t, $J = 4,0$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,32

(1H, s), 7,40 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Ejemplo de referencia 105



5

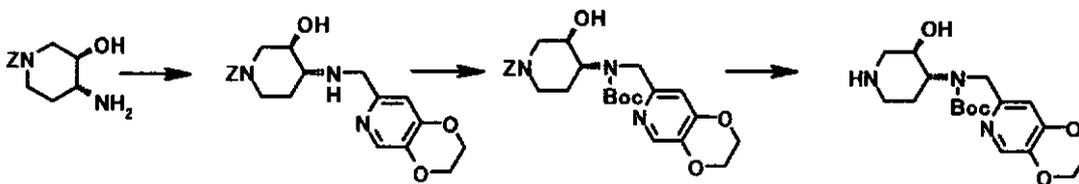
A 0,12 g de 1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-7-(1H-imidazol-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona se añadieron 2 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 - 60 °C durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cargó con cloroformo y agua, y se ajustó a un pH de 7,8 con una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico acuoso. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,12 g de 7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldéhidó como un sólido amarillo.

10

15

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 5,35 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,22 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,70 (1H, s)

Ejemplo de referencia 106



20

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 60 se obtuvo (3R,4R)-4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metil)amino)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato a partir de (3R,4R)-4-amino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo y 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído.

25

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 61 se obtuvo (3R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metil)amino)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo a partir de (3R,4R)-4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metil)amino)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo.

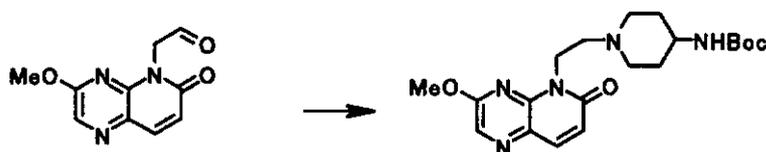
30

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 25 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metil) ((3R,4R)-3-hidroxi-piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (3R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metil)amino)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo.

35

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,28-1,57 (9H, m), 1,90-2,40 (2H, m), 2,70-3,10 (2H, m), 3,43-3,80 (2H, m), 4,00-4,35 (2H, m), 4,40-4,86 (6H, m), 7,20-7,40 (1H, m), 8,23-8,39 (1H, m), 9,10-9,90 (2H, m)

Ejemplo de referencia 107



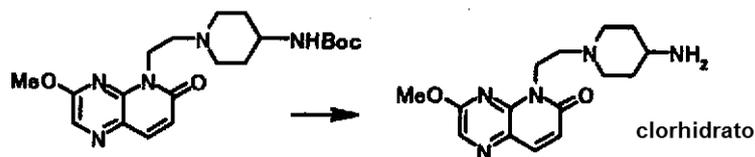
40

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 42 se obtuvo 1-(2-(3-metoxi-6-oxopirido(2,3-b)pirazin-5(6H)-il)etil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (3-metoxi-6-oxopirido(2,3-b)pirazin-5(6H)-il)acetaldéhidó y piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

45

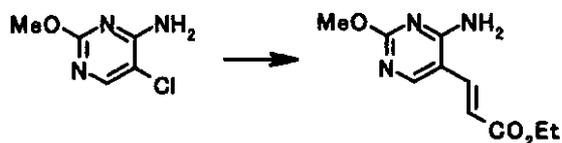
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,30-1,50 (11H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 2,66-2,74 (2H, m), 2,94-3,06 (2H, m), 3,39-3,52 (1H, m), 4,06 (3H, s), 4,34-4,46 (1H, m), 4,53-4,61 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,11 (1H, s)

Ejemplo de referencia 108



5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 65 se obtuvo
 5-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-3-metoxipirido(2,3- b)pirazin-6(5H)-ona clorhidrato a partir de
 (1-(2-(3-metoxi-6-oxopirido(2,3-b)pirazin- 5(6H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.
 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,88-2,20 (4H, m), 3,05-3,19 (2H, m), 3,20-3,68 (3H, m), 3,71-3,82 (2H, m), 4,11 (3H, s),
 10 4,68-4,78 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,29 (1H, s), 8,30-8,38 (3H, ancho), 10,58-10,70
 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 109



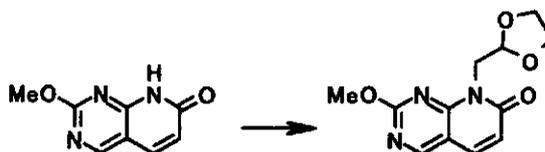
15 A 2,9 g de 5-cloro-5-metoxipiridin-3-amina se añadieron 2,35 ml de acrilato de etilo, 18 ml de trietilamina y 0,46 g de
 bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó a temperatura externa de 115 a 130 °C durante 5 horas en un
 tubo sellado. A ello se añadieron 5 ml de trietilamina 0,30 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) y 0.5 ml de acrilato de
 20 etilo, y la mezcla se agitó a temperatura externa de 120 a 130 °C durante 6 horas 30 minutos en un tubo sellado. La
 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a ella se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica
 se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo y acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron,
 la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a
 presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un
 25 eluyente de hexano:acetato de etilo= 1:1 para obtener 0,89 g de (2E)-3-(4-amino-2- metoxipirimidin-5-il)acrilato de etilo
 como un sólido amarillo.
 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,95 (3H, s), 4,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,45 (2H, s), 6,28 (1H, d, J = 16,1
 Hz), 7,57 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,29 (1H, s)

Ejemplo de referencia 110

30

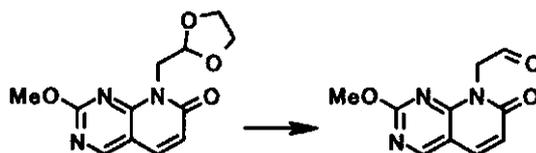
35 A una solución de 0,87 g de (2E)-3-(4-amino-5-metoxipiridin-2-il)acrilato de etilo en 50 ml de metanol se añadieron 2,31
 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo en
 agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante
 destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución de cloruro amónico acuoso saturado y cloroformo, la
 capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la
 solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión
 40 reducida. El sólido obtenido de este modo se lavó con éter dietílico para obtener 0,55 g de
 2-metoxipirido(2,3-d)pirimidin-7(8H)-ona como un sólido amarillo.
 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 4,07 (3H, s), 6,56 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,68 (1H, s), 9,32 (1H, s)

Ejemplo de referencia 111



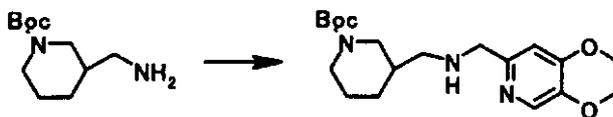
- 5 A una suspensión de 0,50 g de 2-metoxipirido(2,3-d)pirimidin-7(8H)-ona en 7,5 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,59 g de carbonato potásico a temperatura ambiente, la temperatura se incrementó hasta de 60°C a 80°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. A ello se añadieron 0,35 ml de 2-bromometil-1,3-dioxolano a 80°C, la temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta 103 °C y la mezcla se agitó durante 3 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a ella se añadieron agua y cloroformo. La capa orgánica se separó, y la
- 10 capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 75:1 para obtener 0,60 g de 8-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-metoxipirido(2,3-d)-7(8H)-ona como un sólido amarillo.
- 15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,87-3,95 (2H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 4,09 (3H, s), 4,59 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,60 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,65 (1H, s)

Ejemplo de referencia 112



- 20 A 0,20 g de 8-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-metoxipirido(2,3-d)pirimidin-7(8H)-ona se añadieron 5 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,21 g de (2-metoxi-7-oxopirido(2,3-d)pirimidin-8(7H)-il)acetaldehído como una sustancia oleosa amarilla.
- 25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 4,04 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,71 (1H, s), 9,72 (1H, s)
- 30

Ejemplo de referencia 113



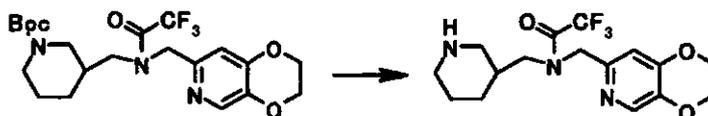
- 35 A una solución de 0,65 g de 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 5 ml de diclorometano se añadieron 0,50 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído y 0,17 ml de ácido acético. Posteriormente, se añadieron 0,96 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 15 minutos.. La mezcla de reacción se cargó con cloroformo y el pH se ajustó a un pH de 8,6 con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,3 g de 3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como una sustancia oleosa amarilla.
- 40 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,12-1,92 (5H, m), 1,45 (9H, s), 2,20-2,72 (3H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,78 (2H, s), 3,78-3,98 (2H, m), 4,22-4,35 (4H, m), 6,84 (1H, s), 8,10 (1H, s)
- 45

Ejemplo de referencia 114



- 5 A una solución de 1,3 g de 3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3- c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 10 ml de metanol se añadieron 0,54 ml de trifluoroacetato de etilo y una mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se agitó a 40 - 45 °C durante 3 horas. A ello se añadieron 0,54 ml de trifluoroacetato de etilo y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante
- 10 cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo = 1:1 para obtener 0,47 g de 3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3- c)piridin-7-ilmetil)trifluoroacetil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,07-2,10 (5H, m), 1,44 (9H, s), 2,58-2,66 (1H, m), 2,70-2,79 (1H, m), 3,20-3,50 (2H, m), 3,80-4,00 (2H, m), 4,26-4,36 (4H, m), 4,58-4,68 (2H, m), 6,66 (1H, s), 8,11 (1H, s)

15 Ejemplo de referencia 115



- 20 A una solución de 0,43 g de 3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(trifluoroacetil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 3 ml de cloroformo, se añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 40 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cargó con cloroformo y agua y el pH se ajustó a un pH de 8,0 con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,15 g de N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-2,2,2-
- 25 trifluoro-N-(piperidin-3-ilmetil)acetamida como una sustancia oleosa amarilla claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,08-1,26 (1H, m), 1,48-1,62 (1H, m), 1,68-2,15 (3H, m), 2,32-2,47 (1H, m), 2,54-2,66 (1H, m), 3,00-3,12 (2H, m), 3,22-3,30 (1H, m), 3,32-3,44 (1H, m), 4,24-4,36 (4H, m), 4,61 (2H, s), 6,67 (1H, s), 8,11 (1H, s)
- 30

Ejemplo de referencia 116



- 35 A una solución de 1,5 g de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo en 12 ml de metanol, gota a gota se añadió una solución de 1,3 g de metóxido sódico/metanol al 28% en 3 ml de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A ello se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó
- 40 secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,2 g de 2-cloro-5-fluoro-6-metoxinicotinato de metilo como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,92 (1H, d, J = 9,8 Hz)

45 Ejemplo de referencia 117



A una solución de 1,5 g de 2-dicloro-5-fluoro-6-metoxinicotinato de metilo en 15 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,38 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) 1,4 ml de trietilamina y 0,38 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 - 60 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno, y después se agitó a 90 - 100 °C durante 2 horas 20 minutos. A ello se añadieron 1,4 ml de trietilamina, 0,38 de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) y 0,38 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 - 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó con agua y acetato de etilo y el pH se ajustó a pH 4,8 con 2 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado. A la capa orgánica se añadió un disolvente mixto de cloroformo:metanol para disolver la sustancia insoluble y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo y el sólido se retiró por filtración para obtener 0,30 g de 5- fluoro-6-metoxinicotinato de metilo como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,88 (1H, dd, J = 10,5, 2,0 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,0 Hz)

15 Ejemplo de referencia 118

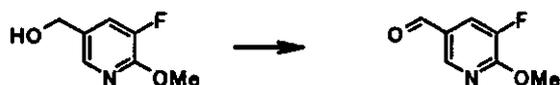


A una suspensión de 0,24 g de hidruro de litio aluminio en 6 ml de tetrahidrofurano gota a gota se añadió una solución de 0,58 g de 5- fluoro-6-metoxinicotinato de metilo en 3,5 ml de tetrahidrofurano en enfriamiento con hielo. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos, A ello se añadió gota a gota una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado con enfriamiento con hielo, después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo de filtración se lavó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,55 g de (5-fluoro-2-metoxipiridin3-il) metanol como una sustancia oleosa marrón.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,03 (3H, s), 4,65 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 10,7, 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,0 Hz)

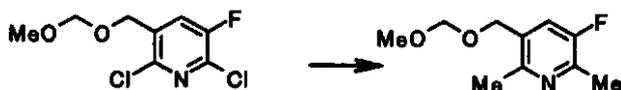
30

Ejemplo de referencia 119



A una solución de 0,54 g de (5-fluoro-6-metoxipiridin3-il) metanol en 5 ml de diclorometano se añadieron 1,5 g de dióxido de manganeso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a ella se añadieron 0,89 g de dióxido de manganeso y 4 ml de diclorometano y la mezcla se agitó durante 1 hora. A ella se añadieron 1,5 g de dióxido de manganeso y 2 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. Después de dejar durante la noche, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el residuo de la filtración se lavó con cloroformo. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,48 g de 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,13 (3H, s), 7,78 (1H, dd, J = 9,8, 1,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,97 (1H, d, J = 2,7 Hz)

45 Ejemplo de referencia 120

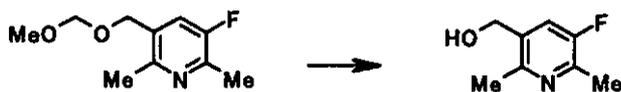


Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 101 se obtuvo 3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)-2,6-dimetilpiridina a partir de 2,6-dicloro-3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)piridina.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,48 (3H, d, J = 2,7 Hz), 3,42 (3H, s), 4,55 (2H, s), 4,73 (2H, s), 7,35 (1H, d, J = 9,8 Hz)

50

Ejemplo de referencia 121



- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 102 se obtuvo (5-fluoro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol a partir de 3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)-2,6-dimetilpiridina.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,99-2,20 (1H, ancho), 2,45 (3H, s), 2,48 (3H, d, J = 2,9 Hz), 4,68 (2H, s), 7,40 (1H, d, J = 9,8 Hz)

Ejemplo de referencia 122

10



- 15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 103 se obtuvo 5-fluoro-2,6-dimetilnicotinaldehído a partir de (5-fluoro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,57 (3H, d, J = 2,9 Hz), 2,82 (3H, d, J = 1,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,28 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo de referencia 123

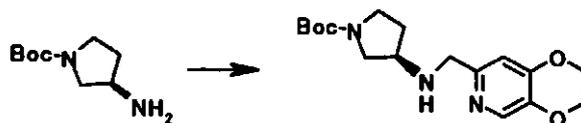
20



- 25 A una solución de 0,25 g de (3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-il)metanol en 7,5 ml de cloroformo se añadieron 0,66 g de dióxido de manganeso y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 4 horas 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,24 g de 3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-carbaldehído como una sustancia oleosa amarilla clara.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,04-2,11 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,32 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,72 (1H, s), 8,27 (1H, s), 9,94 (1H, s)

Ejemplo de referencia 124

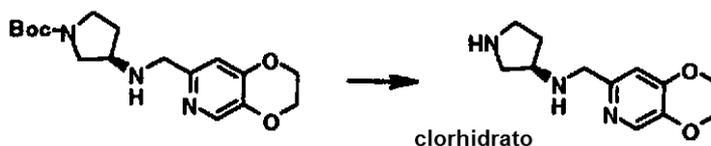
30



- 35 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 60 se obtuvo (3S)-3-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo a partir de (3S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,54-1,64 (1H, m), 2,18-2,42 (2H, m), 2,50-2,86 (3H, m), 3,62 (2H, s), 4,10-4,22 (1H, ancho), 4,25-4,36 (4H, m), 4,86-4,94 (1H, m), 6,86 (1H, s), 8,10 (1H, s)

Ejemplo de referencia 125

40

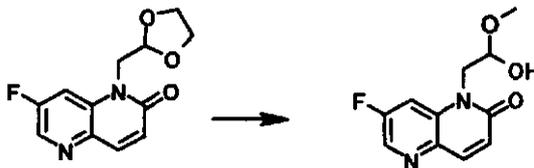


- 45 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 13 se obtuvo (3S)-N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)pirrolidin-3-amina clorhidrato a partir de (3S)-3-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,03-2,14 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 3,30-3,72 (4H, m), 3,92-4,05 (1H, m), 4,32-4,43 (4H, m), 4,45 (2H, s), 7,19 (1H, s), 8,22 (1H, s)

Ejemplo de referencia 126

5



A 2,2 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, se añadieron 20 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a 80 - 90 °C durante 3 horas. A ello se añadieron 10 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a 80 - 90 °C durante 2 horas. después, se añadieron adicionalmente 10 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 2 mol/l de una solución de hidróxido sódico acuoso y el pH se ajustó a un pH 8,0 y se añadieron cloroformo y metanol. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con una solución mixta de cloroformo y metanol dos veces. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico y hexano y el sólido se retiró por filtración para obtener 1,5 g de (7-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metoxietil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido marrón claro.

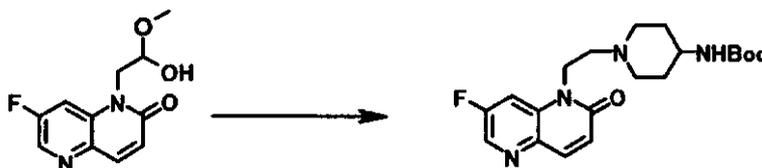
10

15

20

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,21 (3H, s), 4,19-4,31 (2H, m), 4,72-4,79 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,84 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Ejemplo de referencia 127



25

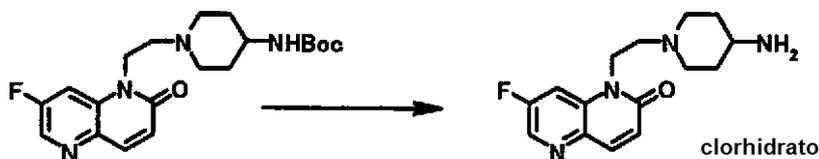
Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 77 se obtuvo (1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato a partir de 7-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metoxietil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y (piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32-1,49 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,89-1,99 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,86-2,95 (2H, m), 3,42-3,54 (1H, m), 4,27-4,35 (2H, m), 4,38-4,47 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,48-7,55 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Ejemplo de referencia 128

35



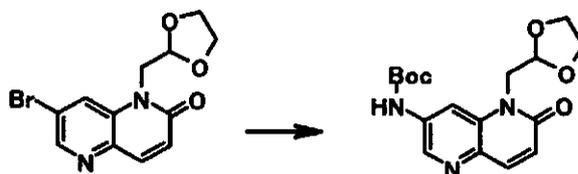
Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 78 se obtuvo 1-(2-(4-amino-piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

40

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,92-2,08 (2H, m), 2,34-2,45 (2H, m), 3,17-3,35 (2H, m), 3,56-3,68 (3H, m), 3,91-4,03 (2H, m), 4,71-4,78 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 10,0, 2,1 Hz), 8,09 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,1 Hz)

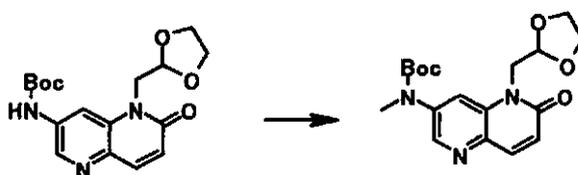
45

Ejemplo de referencia 129



- 5 A una suspensión de 0,40 g de 7-bromo-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 4 ml de dioxano, se añadieron 0,18 g de carbamato de terc-butilo, 0,59 g de carbonato de cesio, 22 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 18 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90 - 95 °C durante 4 hora 15 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro., El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió éter dietílico al residuo resultante y el sólido se retiró mediante filtración para obtener 0,29 g de (5-(1,3-dioxolan-2-il)metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,55 (9H, s), 3,86-3,94 (2H, m), 4,02-4,13 (2H, m), 4,46 (2H, d, J = 4,6 Hz), 5,33 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,91 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43 (1H, s)

Ejemplo de referencia 130



- 20 A una solución de 0,15 g de (5-(1,3-dioxolan-2-il)metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)carbamato de terc-butilo en 2 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 21 mg de hidruro sódico al 60% y 32 ml de yoduro metílico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 20 minutos. A ello se añadieron adicionalmente 9 mg de hidruro sódico al 60% y 13 ml de yoduro metílico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 1:1 a 3:7 para obtener 0,13 g de (5-(1,3-dioxolan-2-il)metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa marrón. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 3,38 (3H, s), 3,85-3,94 (2H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 4,48 (2H, d, J = 4,3 Hz), 5,22 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,84-7,89 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 2,0 Hz)

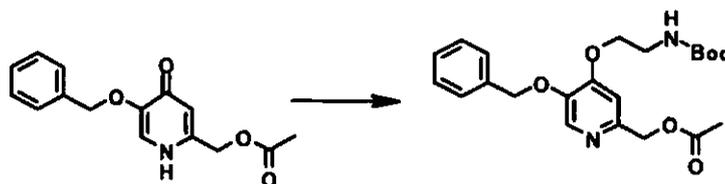
Ejemplo de referencia 131



- 40 A una solución de 10 g de 5-(benciloxi)-2-(hidroximetil)piridin-4(1H)-ona en 58 ml de piridina, se añadieron 4,6 ml de cloruro de acetilo en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 60 - 70 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se agitó en enfriamiento con hielo. El sólido se retiró por filtración, a ello se añadió cloroformo y el resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. A ello se añadió éter dietílico y el sólido se retiró por filtración para obtener 9,2 g de acetato de (5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilo como un sólido marrón claro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,08 (3H, s), 4,89 (2H, s), 5,00 (2H, s), 6,63 (1H, s), 7,28 (5H, s), 7,50 (1H, s)

45

Ejemplo de referencia 132



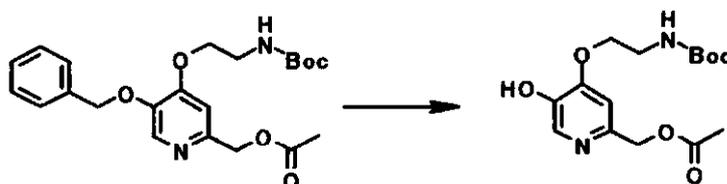
5 A una solución de 6,1 g de acetato de (5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilo en 50 ml de dimetilsulfóxido, se añadieron 5,0 g (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo y se añadieron 10 g de carbonato potásico y la mezcla se agitó a 80 - 90 °C durante 6 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a ello se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía

10 en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 99:1 a 98:2 para obtener 3,8 g de acetato de (5-(benciloxi)-4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)piridin-2-il)metilo como una sustancia oleosa marrón.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,15 (3H, s), 3,58 (2H, c, J = 5,3 Hz), 4,13 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,96 (1H, s), 5,10 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,30-7,45 (5H, m), 8,16 (1H, s)

15

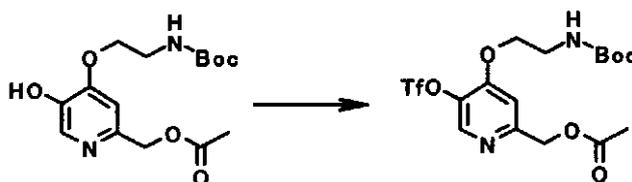
Ejemplo de referencia 133



20 A una solución de 3,8 g de acetato de (5-(benciloxi)-4-(2-terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)piridin-2-il)metilo en 91 ml de etanol, se añadieron 1,1 g de carbono sobre paladio al 10%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en atmósfera de hidrógeno. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. A ello se añadieron cloroformo y éter dietílico, y el sólido se retiró por filtración para obtener 2,1 g de acetato de (4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-hidroxipiridin-2-il)metilo como un sólido marrón claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,15 (3H, s), 3,61 (2H, c, J = 4,8 Hz), 4,21 (2H, t, J = 4,8 Hz), 5,20 (2H, s),

25 5,35 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,26 (1H, s)

Ejemplo de referencia 134



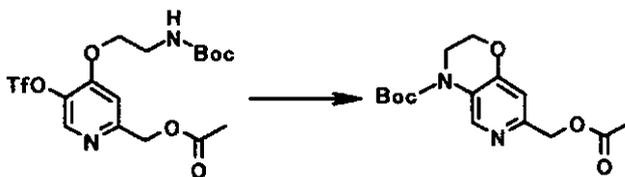
30

A una solución de 1,0 g de acetato de (4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-hidroxipiridin-2-il)metilo en 15 ml de diclorometano, se añadieron 0,86 ml de trietilamina y 9,78 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y agua, y la capa orgánica se separó y se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 66:34 a 50:50 para obtener 1,3 g de acetato de (4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-(((trifluorometil)sulfonyloxi)piridin-2-il)metilo como una sustancia oleosa incolora.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,20 (3H, s), 3,60 (2H, c, J = 5,2 Hz), 4,23 (2H, t, J = 5,2 Hz), 5,05 (1H, s), 5,18 (2H, s), 7,04 (1H, s), 8,35 (1H, s)

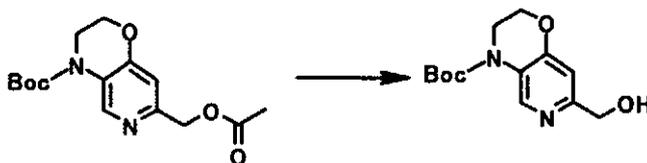
40

Ejemplo de referencia 135



5 A una solución de 1,0 g de acetato de (4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-((trifluorometil)sulfonyl)piridin-2-il)metilo en 5,0 ml de dioxano se añadieron 1,0 g de carbonato de cesio, 58 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y 76 mg de 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante 10 destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 60:40 a 0:100 para obtener 0,29 g de 7-((acetoxi)metil)-2,3-dihidro-4H-pirido(4,3-b)(1,4)oxadin-4-carboxilato de terc-butilo como un sólido marrón claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 2,14 (3H, s), 3,85-3,89 (2H, m), 4,29-4,32 (2H, m), 5,11 (2H, s), 6,86 (1H, s), 8,88 (1H, s)

15 Ejemplo de referencia 136



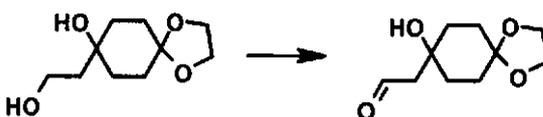
20 A una solución de 0,11 g de 7-((acetoxi)metil)-2,3-dihidro-4H-pirido(4,3-b)(1,4)oxadin-4-carboxilato de terc-butilo en una mezcla de 1,7 ml de tetrahidrofurano y 1, ml de agua, se añadieron 0,36 ml de una solución al 2,0 mol/l de hidróxido sódico acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se saturó con carbonato potásico, a ello se añadió acetato de etilo, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de 25 cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 90 mg de 7-(hidroximetil)-2,3-dihidro-4H-pirido(4,3-b)(1,4)oxadin-4-carboxilato de terc-butilo como una sustancia oleosa marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 3,32-3,41 (1H, m), 3,86-3,89 (2H, m), 4,29-4,32 (2H, m), 4,64 (2H, s), 6,76 (1H, s), 8,82-8,89 (1H, m)

30 Ejemplo de referencia 137



35 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 67 se obtuvo 7-formil-2,3-dihidro-4H-pirido(4,3-b)(1,4)oxadin-4-carboxilato de terc-butilo a partir de 7-(hidroximetil)-2,3-dihidro-4H-pirido(4,3-b)(1,4)oxadin-4-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,58 (9H, s), 3,91-3,94 (2H, m), 4,34-4,37 (2H, m), 7,48 (1H, s), 9,12-9,21 (1H, m), 9,96 (1H, s)

40 Ejemplo de referencia 138

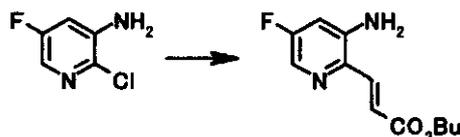


45 A una solución de 0,30 g de 8-(2-hidroxi)etil)-1,4-dioxaspiro(4.5)decan-8-al en 5 ml de diclorometano, se añadieron 0,76 mg de peryodinano de Dess-Martin en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua en enfriamiento con hielo, y la capa orgánica se separó, y la capa acuosa

se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado. y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió cloroformo y la sustancia insoluble se retiró por filtración. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 35:65 a 25:75 para obtener 0,19 g de (8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)acetaldehído como una sustancia oleosa amarilla.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53-1,64 (2H, m), 1,68 (2H, td, J = 13,1, 4,3 Hz), 1,79-1,89 (2H, m), 1,95 (2H, dt, J = 12,7, 4,3 Hz), 2,54-2,59 (1H, ancho), 2,65 (2H, d, J = 1,5 Hz), 3,90-4,00 (4H, m), 9,88 (1H, t, J = 1,5 Hz)

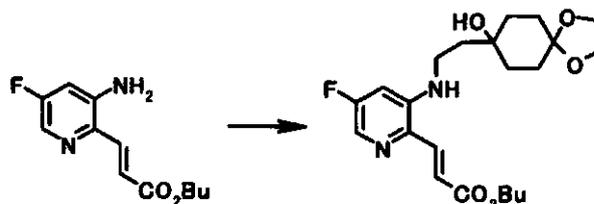
10 Ejemplo de referencia 139



15 A una solución de 150 g de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina en 600 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 190 ml de acrilato de butilo y 287 ml de trietilamina en un flujo de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 58 °C, a ello se añadieron adicionalmente 13,1 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó a 110 - 120 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 57 °C, se añadieron 13,1 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó a 110 - 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a ella se añadieron agua y acetato de etilo. La sustancia insoluble se retiró por filtración, La capa orgánica del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo y ciclohexano y el sólido se eliminó mediante filtración para obtener 200 g de (2E)-3-(3-amino-5-fluoropiridin-2-il)acrilato de butilo como un sólido marrón claro.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,3 Hz)

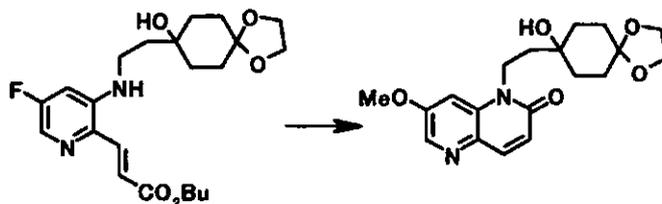
30 Ejemplo de referencia 140



35 A una solución de 90 mg de (2E)-3-(3-amino-5-fluoropiridin-2-il)acrilato de butilo en 5 ml de diclorometano se añadieron 90 mg de (8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)acetaldehído y 33 ml de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se dejó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mg de triacetoxiborohidruo sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y agua, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 60:40 a 50:50 para obtener 82 mg de (2E)-3-(5-fluoro-3-((2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)etil)amino)piridin-2-il)acrilato de butilo como una sustancia oleosa amarilla.

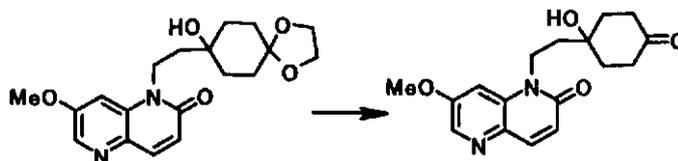
40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,55-2,00 (10H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,90-4,02 (6H, m), 4,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,40-5,47 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 11,2, 2,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Ejemplo de referencia 141



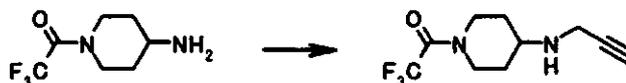
- 5 A una solución de (2E)-3-(5-fluoro-3-((2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)etil)amino)piridin-2-il)acrilato de butilo en 4 ml de una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (1:1). se añadieron 55 mg de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después, se añadieron acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 65 mg de
- 10 1-(2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarilla. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,80 (4H, m), 1,87-1,96 (4H, m), 2,48-2,56 (2H, m), 3,92-4,00 (4H, m), 3,98 (3H, s), 4,38-4,45 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,24-7,32 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz)

15 Ejemplo de referencia 142



- 20 A 60 mg de 1-(2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona se añadieron 3 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 8 horas 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 100:5 a 99:1 para obtener 41 mg de
- 25 1-(2-(1-hidroxi-4-oxociclohexil)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,60-2,12 (6H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 2,73-2,83 (2H, m), 3,67-3,76 (1H, ancho), 4,00 (3H, s), 4,47 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,93 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,3 Hz)

30 Ejemplo de referencia 143

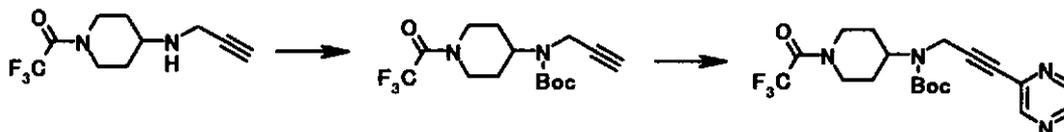


- 35 A una solución de 0,50 g de 1-(trifluoroacetyl)piperidin-4-amina en 10 ml de un disolvente mixto de N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano (1:1), se añadieron 0,41 g de carbonato potásico, 0,42 ml de bromuro de propargilo y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2 horas. A ello se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,60 g de
- 40 N-(2-propin-1-il)-1-(trifluoroacetyl)piperidin-4-amina como un producto bruto (producto bruto A). Por otra parte, a una solución de 0,70 g de 1-(trifluoroacetyl)piperidin-4-amina en 7,2 ml de un disolvente mixto de N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano (1:1) se añadieron 0,59 g de carbonato potásico, y 0,30 ml de bromuro de propargilo, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 50 minutos. A ello se añadieron agua y acetato de etilo, y se mezclaron con 0,60 g del producto bruto A obtenido anteriormente, y el pH de la mezcla se ajustó a pH 1 con 6 mol de ácido clorhídrico. La capa acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo, a ello se añadió acetato de etilo, y la capa acuosa se saturó con carbonato potásico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,0 g de
- 45 N-(2-propin-1-il)-1-(trifluoroacetyl)piperidin-4-amina como una sustancia oleosa marrón.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,48 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,23 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 3,03-3,34 (3H, m), 3,48 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,90-3,98 (1H, m), 4,22-4,31 (1H, m)

Ejemplo de referencia 144

5



(1) A una solución de 0,60 g de N-(2-propin-1-yl)-1-(trifluoroacetyl)piperidin-4-amina en 5,2 ml de dioxano se añadieron 0,56 g de dicarbonato de terc-butilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 45 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando elución con hexano:acetato de etilo = 3:1 para obtener 0,70 g de (2-propin-1-yl)(1-(trifluoroacetyl)piperidin-4-yl)carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora.

10

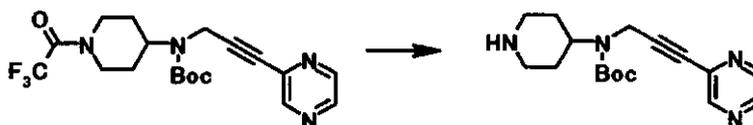
(2) A una solución de 0,20 g de N-(2-propin-1-yl)-1-(trifluoroacetyl)piperidin-4-yl)carbamato de terc-butilo en 6,0 ml de trietilamina se añadieron 59 ml de yodopirazina, 0,57 mg de yoduro de cobre (II), y 4,2 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 60 - 70 °C durante 4 horas 30 minutos. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo = 60:40 a 50:50 para obtener 0,17 g de (3-(pirazin-2-il)-2-propin-1-yl)(1-(trifluoroacetyl)piperidin-4-yl)carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora.

15

20

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51 (9H, s), 1,76-2,02 (4H, m), 2,72-2,84 (1H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 4,08-4,26 (4H, m), 4,64-4,72 (1H, m), 8,49 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,53-8,56 (1H, m), 8,60 (1H, d, $J = 1,2$ Hz)

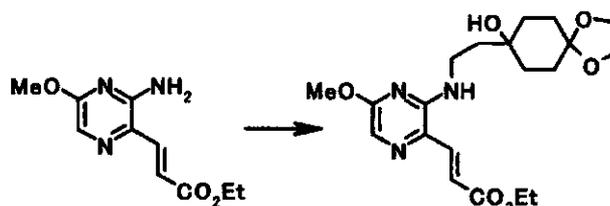
25 Ejemplo de referencia 145



Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 62 se obtuvo (piperidin-4-yl)(3-pirazin-2-il)-2-propin-1-yl)carbamato de terc-butilo a partir de (3-(pirazin-2-il)-2-propin-1-yl)(1-trifluoroacetyl)piperidin-4-yl)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51 (9H, s), 1,72-1,92 (4H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 3,17-3,24 (2H, m), 3,96-4,30 (3H, m), 8,47 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,51-8,54 (1H, m), 8,62 (1H, d, $J = 1,2$ Hz)

30

35 Ejemplo de referencia 146



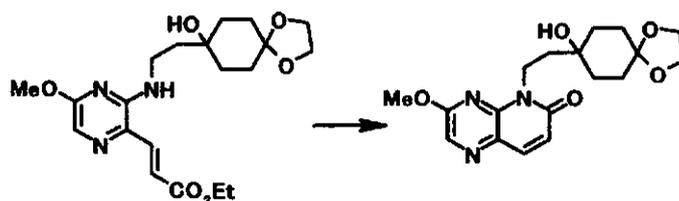
Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 140 se obtuvo (2E)-3-(3-((2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)etil)amino)-5-metoxipirazin-2-il)acrilato de etilo a partir de 8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)acetaldehído y (2E)-3-(3-amino-5-metoxipirazin-2-il)acrilato de etilo.

40

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,71-1,90 (8H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 3,90-4,00 (6H, m), 3,94 (3H, s), 4,24 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 5,80-5,94 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J = 15,1$ Hz)

45

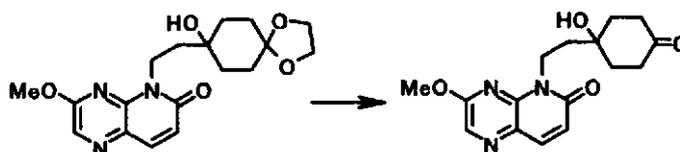
Ejemplo de referencia 147



5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 2 se obtuvo 5-(2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona a partir de (2E)-3-(3-((2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)etil)amino)-5-metoxipirazin-2-il)acrilato de etilo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,50-1,80 (6H, m), 1,90-2,00 (4H, m), 2,40-2,44 (1H, ancho), 3,89-3,99 (4H, m), 4,08 (3H, s), 4,58-4,62 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,14 (1H, s)

10

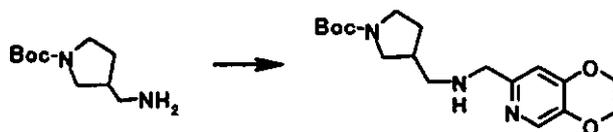
Ejemplo de referencia 148



15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 142 se obtuvo 5-(2-(1-hidroxi-4-oxociclohexil)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona a partir de 5-(2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro(4.5)deca-8-il)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,79 (2H, td, J = 13,8, 4,9 Hz), 2,04 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,03-2,12 (2H, m), 2,20-2,29 (2H, m), 2,80 (2H, td, J = 13,8, 6,2 Hz), 3,30-3,45 (1H, ancho), 4,09 (3H, s), 4,65 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,18 (1H, s)

20

Ejemplo de referencia 149



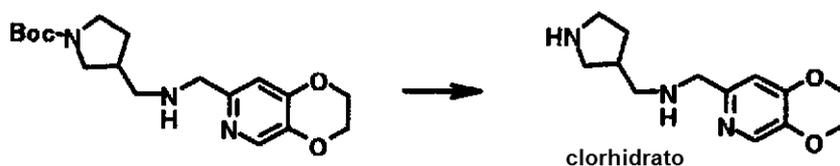
25

A una solución de 0,28 g de 3-(aminometil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo en una mezcla de 7 ml de metanol y 20 ml de diclorometano se añadieron 0,23 g de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído y 0,50 g de tamices moleculares 3A. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y, después, la mezcla de reacción se cargó con 79 mg de borohidruro sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas 30 minutos. A ello se añadió agua en enfriamiento con hielo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,48 g de 3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora.

30

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,50-3,60 (9H, m), 3,77 (2H, s), 4,26-4,36 (4H, m), 6,81 (1H, s), 8,11 (1H, s)

Ejemplo de referencia 150



40

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 13 se obtuvo 1-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)metanamina clorhidrato partir de (3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,76-1,89 (1H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,73-2,87 (1H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,28-3,40 (3H, m), 3,45-3,54 (1H, m), 3,64 (1H, dd, $J = 11,8, 8,2$ Hz), 4,41-4,49 (4H, m), 4,54-4,60 (2H, m), 7,35-7,46 (1H, m), 8,30-8,36 (1H, m)

Ejemplo de referencia 151



A una solución de 2,0 g de 7-metil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 150 ml de etanol se añadió 1,0 g de carbono de paladio al 5% y la mezcla se agitó a 40 - 50 °C durante 17 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el residuo de la filtración se lavó con metanol. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo= 1:1 para obtener 0,92 g de 7-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,52 (3H, s), 2,61-2,68 (2H, m), 2,86-2,94 (2H, m), 6,78 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 9,86 (1H, s)

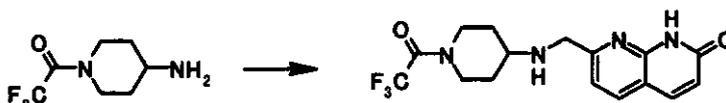
Ejemplo de referencia 152



Una solución de 0,90 g de 7-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 150 ml de dioxano se calentó a reflujo al tiempo que se añade de forma dividida 25,7 g de dióxido de selenio y la mezcla se agitó durante 10 días. La sustancia insoluble se retiró por filtración con celite y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió 2-propanol y el sólido se retiró por filtración. El sólido obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 20:1 y a ello se añadió acetato de etilo, y el sólido se eliminó mediante filtración para obtener 0,48 g de 7-oxo-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-carbaldehído como un sólido naranja claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,87 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,85 (1H, dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 10,11 (1H, s)

Ejemplo de referencia 153



A una solución de 0,53 g de 1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina en 100 ml de diclorometano se añadieron 0,47 g de 7-oxo-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-carbaldehído y 0,16 ml de ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se añadió con 0,86 g de triacetoxiborohidruro sódico y se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. A ello se añadieron agua, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. A la capa acuosa se añadió adicionalmente cloruro sódico y y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 20:1 para obtener 0,59 g de 7-(((1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il)amino)metil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona como una espuma naranja claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42-1,56 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,93-4,02 (1H, m), 4,06 (2H, s), 4,29-4,38 (1H, m), 6,70 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 154



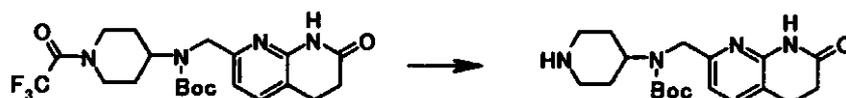
- 5 A una solución de 0,58 g de 7-(((1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il)amino)metil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 25 ml de cloroformo se añadieron 0,43 g de dicarbonato de terc-butilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se añadió un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo (1:1), y el sólido se filtró para obtener 0,56 g de (7-oxo-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)(1-trifluoroacetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido rosáceo claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29-2,00 (13H, m), 2,67-2,84 (1H, m), 3,06-3,24 (1H, m), 4,06-4,20 (2H, m), 4,35-4,67 (3H, m), 6,69 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,04-7,19 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 9,69 (1H, s)

15 Ejemplo de referencia 155



- 20 A una solución de 0,30 g de ((7-oxo-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)(1-trifluoroacetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 40 ml de metanol se añadió 0,10 g de carbono de paladio al 10% y la mezcla se agitó a 45 - 50 °C durante 9 horas 30 minutos en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el residuo de la filtración se lavó con metanol. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 100:3 para obtener 0,18 g de ((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)(1-trifluoroacetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una espuma incolora. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24-1,88 (13H, m), 2,59-2,81 (3H, m), 2,87-2,98 (2H, m), 3,04-3,20 (1H, m), 3,98-4,08 (1H, m), 4,26-4,48 (3H, m), 4,54-4,63 (1H, m), 6,76-6,92 (1H, m), 7,43 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,20-8,60 (1H, ancho)

30 Ejemplo de referencia 156



- 35 A una solución de 0,30 g de ((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)(1-trifluoroacetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 12 ml de metanol se añadieron 0,10 g de carbonato potásico y 3 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se añadió con cloruro sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,24 g de ((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una espuma incolora. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28-1,78 (2001). m), 2,55-2,72 (4H, m), 2,87-2,97 (2H, m), 3,02-3,12 (2H, m), 4,15-4,50 (3H, m), 6,80-6,91 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,00-8,30 (1H, ancho)

45 Ejemplo de referencia 157



- 50 A una solución de 0,13 g de (4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)metanol en 2 ml de diclorometano se añadieron 0,14 g de dióxido de manganeso. La mezcla se agitó durante 6 horas añadiendo de forma dividida 0,36 g de dióxido de manganeso a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se retiró por filtración, el disolvente se eliminó mediante

destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 9:1 a 4:1 para obtener 77 mg de 4-metoxi-5-metilpiridin-2-carbaldehído como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,26 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,43 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,00 (1H, s)

5

Ejemplo de referencia 158



10 A una solución de 49 mg de (5-etil-5-metoxipiridin-2-il) metanol en 1 ml de diclorometano se añadieron 0,13 g de dióxido de manganeso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos, se añadieron 0,13 g de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó durante 1 hora 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió cloroformo, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 54 mg de (5-etil-4-metoxipiridin-2-carbaldehído como una sustancia oleosa marrón.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,70 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,95 (3H, s), 7,45 (1H, s), 8,43 (1H, s), 10,00 (1H, s)

Ejemplo de referencia 159



20

A una suspensión de 8,3 g de 2-(hidroximetil)-5-metoxipiridin-4(1H)-ona en 30 ml de piridina se añadieron 5,7 ml de cloruro de acetilo en enfriamiento con hielo. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 55 - 60 °C durante 2 horas 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 95:1 a 80:20 para obtener 6,7 g de (5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilo como una espuma marrón.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,15 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,83 (1H, s), 7,68 (1H, s)

30 Ejemplo de referencia 160



35 A una solución de 4,6 g de acetato de (5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilo en 120 ml de diclorometano se añadieron 6,5 ml de trietilamina, gota a gota se añadieron 5,9 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y tolueno, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 4:1 a 4:6 para obtener 5,2 g de (5-metoxi-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)piridin-2-il)metilo como un sólido amarillo.

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,16 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,26 (1H, s), 8,43 (1H, s)

Ejemplo de referencia 161

45



A una solución de 0,50 g de acetato de (5-metoxi-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)piridin-2-il)metilo en 5 ml de dioxano se añadieron 0,63 g de carbonato potásico, 0,21 ml de trimetilboroxina y 0,18 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó a 70 - 90 °C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo en agitación adicional durante 3 horas, después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica y el extracto

50

se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 80:20 a 50:50 para obtener 0,22 g de acetato de (5-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metilo como una sustancia oleosa amarilla.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,12 (2H, s), 7,15 (1H, s), 8,14 (1H, s)

Ejemplo de referencia 162



10 A una solución de 0,21 g de acetato de (5-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metilo en 2 ml de metanol, se añadieron 0,64 ml de una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,16 g de 5-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metanol como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,66 (2H, s), 7,02 (1H, s), 8,09 (1H, s)

Ejemplo de referencia 163

20



Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 67 se obtuvo 5-metoxi-4-metilpiridin-2-carbaldehído partir de 5-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metanol. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,29 (3H, s), 4,03 (3H, s), 7,80 (1H, s), 8,31 (1H, s), 9,96 (1H, s)

25

Ejemplo de referencia 164



30 A una solución de 30 mg de (5-(3-tienil)isoxazol-3-il)metanol en 5 ml de diclorometano se añadieron 84 mg de peryodinano de Dess-Martin en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadieron adicionalmente 40 mg peryodinano de Dess-Martin y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió éter dietílico, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 30 mg de 5-(3-tienil)isoxazol-3-carbaldehído como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,75 (1H, s), 7,42-7,49 (2H, m), 7,88 (1H, dd, J = 2,8, 1,3 Hz), 10,18 (1H, s)

35

Ejemplo de referencia 165

40



45 A una solución de 0,85 g de 2,6-dicloro-3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)piridina en 8 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,45 g de cloruro de litio a temperatura ambiente, una porción de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol, 1,04 ml de tributil(vinil)estaño y 50 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) a temperatura ambiente. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 40 - 50 °C durante 1 hora y se agitó a 50 - 60 °C durante 1 hora 30 minutos. y después se agitó a 70 - 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando un eluyente de cloroformo:metanol= 9:1 para obtener 0,51 g de un producto bruto de 2-cloro-5-fluoro-3-((metoximetoxi)metil)6-vinilpiridina como una sustancia oleosa amarilla.

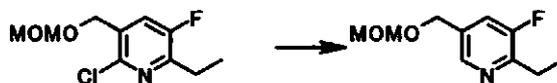
50

Ejemplo de referencia 166



- 5 A una solución de 0,47 g del producto bruto de 2-cloro-5-fluoro-3-((metoximetoxi)metil)-6-vinilpiridina obtenido en el Ejemplo de referencia 165 en 5 ml de metanol se añadió 0,24 g de carbono de paladio al 10% y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno. La sustancia insoluble se retiró por filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando un eluyente de cloroformo:metanol= 19:1 para obtener 0,36 g de un producto bruto de 2-cloro-6-etil-5-fluoro-3-((metoximetoxi)piridina como una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de referencia 167



- 15 A una solución de 0,33 g del producto bruto de 2-cloro-6-etil-5-fluoro-3-((metoximetoxi)piridina obtenido en el Ejemplo de referencia 166 en 3 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,16 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) y 0,98 ml de trietilamina a temperatura ambiente, y, gota a gota, se añadieron 0,27 ml de ácido fórmico. La mezcla se agitó a 70 - 80 °C durante 45 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y agua, la sustancia insoluble se retiró por filtración, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando un eluyente de cloroformo:metanol= 9:1 para obtener 0,11 g de un producto bruto de 2-etil-3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)piridina como una sustancia oleosa incolora.
- 20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,87 (2H, cd, J = 7,6, 2,3 Hz), 3,41 (3H, s), 4,59 (2H, s), 4,71 (2H, s), 7,35 (1H, dd, J = 10,0, 1,7 Hz), 8,31 (1H, s)

Ejemplo de referencia 168



- 30 A una solución de 0,11 g de 2-etil-3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)piridina en 2 ml de 1,4-dioxano se añadió 1 ml de 6 mol /l de ácido clorhídrico y la mezcla se agitó a 30 - 40 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó con agua y acetato de etilo y el pH se ajustó a un pH de 7,9 con una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. A continuación se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 87 mg de (6-etil-5-fluoro-piridin-3-il) metanol como una sustancia oleosa amarilla clara.
- 35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,93-2,05 (1H, ancho), 2,87 (1H, cd, J = 7,6, 2,3 Hz), 4,72 (2H, d, J = 3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 10,1, 1,6 Hz), 8,30 (1H, s)

Ejemplo de referencia 169



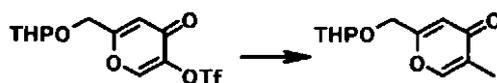
- 45 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 67 se obtuvo 6-etil-fluoronicontinaldehído a partir de (6-etil-5-fluoropiridin-3-il)metanol.
- 50 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,6, 2,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 9,0, 1,7 Hz), 8,80 (1H, s), 10,09 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo de referencia 170



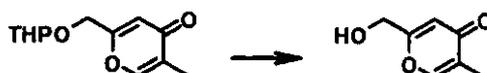
- 5 A una solución de 2,0 g de 5-hidroxi-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona en 20 ml de diclorometano se añadieron 2,1 ml de trietilamina, gota a gota se añadieron 1,9 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua y tolueno, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante
- 10 cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo = 2:1 para obtener 2,9 g de trifluorometanosulfonato de 4-oxo-6-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-3-ilo como un sólido marrón claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53-1,90 (6H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 14,9, 0,7 Hz), 4,57 (1H, dd, 14,9, 0,7 Hz), 4,74 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,66 (1H, s), 8,05 (1H, s)

15 Ejemplo de referencia 171



- 20 A una solución de 1,0 g de trifluorometanosulfonato de 4-oxo-6-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-3-ilo en 10 ml de dioxano se añadieron 1,2 g de carbonato potásico, se añadieron 0,4 ml de trimetilboroxina y 0,33 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó a 70 - 80 °C durante 2 horas en atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida.
- 25 El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de hexano:acetato de etilo = 1:1 para obtener 0,62 g de 5-metil-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona como una sustancia oleosa marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20-1,66 (6H, m), 1,66 (3H, s), 3,25-3,35 (1H, m), 3,53-3,63 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,25 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,47 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,16 (1H, s), 7,43 (1H, s)

30 Ejemplo de referencia 172



- 35 A una solución de 0,61 g de 5-metil-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona en 3 ml de metanol, se añadieron 0,35 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron 0,5 g de carbonato potásico y cloroformo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La sustancia insoluble se retiró por filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 9:1 para obtener 0,26 g de 2-hidroxi-5-metil-4H-piran-4-ona como un sólido blanco.
- 40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,92 (3H, d, J = 1,1 Hz), 3,03 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,47 (2H, d, J = 6,7 Hz), 6,43 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 1,1 Hz)

Ejemplo de referencia 173



- 45 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 67 se obtuvo 5-metil-4-oxo-4H-piran-2-carbaldehído a partir de 2-hidroxi-5-metil-4H-piran-4-ona.
- 50 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,99 (3H, d, J = 1,2 Hz), 6,89 (1H, s), 7,80 (1H, s), 9,67 (1H, s)

Ejemplo de referencia 174



- 5 A una solución de 1,5 g de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo en 15 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,93 ml de trietilamina, y a ello, gota a gota, se añadieron 0,56 ml de pirrolidina. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, se añadieron adicionalmente 56 μ l de pirrolidina, y la mezcla se agitó durante 50 minutos. Después de dejar durante la noche, a la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,7 g de 2-cloro-5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,90-1,99 (4H, m), 3,66-3,74 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,73 (1H, dd, J = 13,0, 0,6 Hz)

15 Ejemplo de referencia 175



- 20 A una solución de 1,7 g de 2-cloro-5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo en 15 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,38 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) y 1,4 ml de trietilamina a temperatura ambiente y, gota a gota, 0,37 ml de ácido fórmico. La mezcla se agitó a 80 - 90 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado. A la capa orgánica se añadió un disolvente mixto de cloroformo:metanol, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió un disolvente mixto de éter dietílico:acetato de etilo (1:2), la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando un eluyente de acetato de etilo, para obtener 1,3 g de 5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,95-1,99 (4H, m), 3,69-3,75 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,65 (1H, d, J = 14,0, 1,8 Hz), 8,56 (1H, t, 1,8 Hz)

Ejemplo de referencia 176

35



- 40 A una solución de 0,24 g de hidruro de litio aluminio en 5 ml de THF gota a gota se añadió una solución de 0,70 g de 5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano en enfriamiento con hielo. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 45 minutos, a ello se añadió gota a gota una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el residuo de filtración se lavó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,68 g de (5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metanol como una sustancia oleosa marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52-1,57 (1H, m), 1,92-1,98 (4H, m), 3,61-3,66 (4H, m), 4,52-4,56 (2H, m), 7,21 (1H, dd, J = 13,9, 1,8 Hz), 7,87 (1H, t, J = 1,8 Hz)

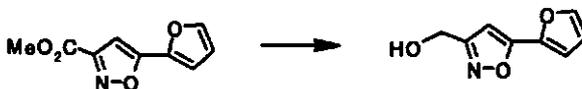
50

Ejemplo de referencia 177



- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 67 se obtuvo (5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)nicotinaldehído a partir de (5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metanol.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,97-2,03 (4H, m), 3,74-3,80 (4H, m), 7,56 (1H, dd, J = 13,5, 1,8 Hz), 8,32 (1H, t, J = 1,8 Hz), 9,76 (1H, d, J = 3,2 Hz)

10 Ejemplo de referencia 178



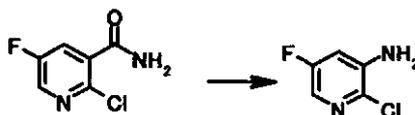
- 15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 58 se obtuvo (5-(2-furil)isoxazol-3-il)metanol a partir de (5-(2-furil)isoxazol-3-carboxilato de metilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,94-1,99 (1H, m), 4,81 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,50 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 3,6, 1,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,53-7,56 (1H, m)

Ejemplo de referencia 179



- 20 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 164 se obtuvo (5-(2-furil)isoxazol-3-carbaldehído a partir de (5-(2-furil)isoxazol-3-il)metanol.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,58 (1H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 6,80 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,18 (1H, s)

Ejemplo de referencia 180



- 30 A una solución de 0,11 kg de hidróxido sódico en 1.000 ml de agua, se añadieron 1,4 kg de una solución al 12% de hipoclorito sódico acuoso y 0,40 kg de 2-cloro-5-fluoronicotinamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a ello se añadieron acetato de etilo y 6 mol/l de una solución de ácido clorhídrico acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, a ello se añadieron sulfato magnésico anhidro y carbono activo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,29 kg de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,22 (2H, s), 6,79 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo de referencia 181



- 45 A una solución de 1,2 g de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina en 5 ml de piridina se añadieron 0,86 ml de cloruro de 2-metilacrilóilo en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó

mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 100:0 a 50:50 para obtener 1,1 g de N-(cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2-metilacrilamida como una sustancia oleosa incolora. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,11 (3H, dd, $J = 1,5, 1,0$ Hz), 5,60-5,63 (1H, m), 5,93-5,96 (1H, m), 7,99-8,02 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,72 (1H, dd, $J = 9,9, 2,8$ Hz)

5

Ejemplo de referencia 182



10 A una solución de 1,1 g de N-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2-metilacrilamida en 10 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 1,5 ml de trietilamina y 0,13 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas 40 minutos en flujo de nitrógeno. A ello se añadieron adicionalmente 0,13 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó durante 2 horas. A ello se añadieron adicionalmente 0,13 g de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y acetato de etilo, el sólido se retiró por filtración, y se lavó con acetato de etilo, al sólido obtenido de este modo agua, cloroformo y metanol., se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y el sólido se eliminó mediante filtración para obtener 0,25 g de 7-fluoro-4-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido marrón claro. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,45 (3H, d, $J = 1,0$ Hz), 6,61-6,64 (1H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 9,6, 2,6$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 11,78-11,83 (1H, ancho)

15

20

Ejemplo de referencia 183

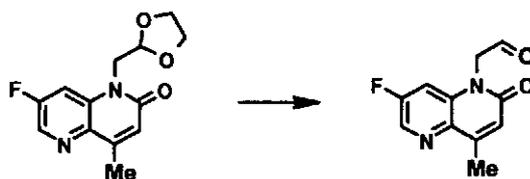
25



Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 3 se obtuvo 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-fluoro-4-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 7-fluoro-4-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 2-bromometil-1,3-dioxolano. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,54 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 3,82-4,06 (4H, m), 4,43 (2H, d, $J = 4,1$ Hz), 5,18 (1H, t, $J = 4,1$ Hz), 6,75-6,78 (1H, m), 7,67 (1H, dd, $J = 10,6, 2,4$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz)

30

Ejemplo de referencia 184



35

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 4 se obtuvo (7-fluoro-4-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído a partir de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-fluoro-4-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,58 (3H, s), 5,11 (2H, s), 6,80 (1H, s), 7,02 (1H, dd, $J = 9,6, 2,3$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 9,75 (1H, s)

Ejemplo de referencia 185



45

A una solución de 0,10 g de (5-bromopiridin-3-il) metanol en 5 ml de dioxano se añadieron 72 mg de ácido 2-furanoborónico, 67 mg de cloruro de litio, 0,51 g de carbonato de cesio, 5,4 mg de acetato de paladio y 20 mg de 2-dicilohexilfosfino-2,6'-dimetoxibifenilo a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 95:5 a 90:10 para obtener 39 mg de (5-(2-furil)piridin-3-il)metanol como una sustancia oleosa amarilla.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50-1,80 (1H, ancho), 4,78 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 3,4, 1,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,98 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,8 Hz)

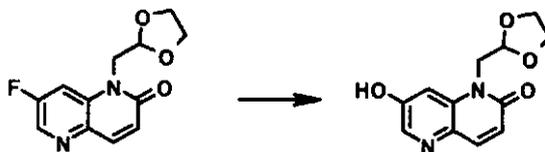
Ejemplo de referencia 186



Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 164 se obtuvo (5-(2-furil)nicotinaldehído a partir de (5-(2-furil)piridin-3-il)metanol.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,56 (1H, dd, J = 3,3, 1,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,39 (1H, t, J = 1,9, Hz), 8,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,15 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,16 (1H, s)

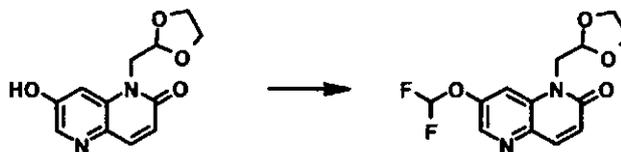
Ejemplo de referencia 187



A una suspensión de 0,50 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 3 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 3 ml de una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora. A ello se añadieron 3 ml de agua y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 3 horas 30 minutos. A ello se añadieron 3 ml de una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 4 horas. El tetrahidrofurano se eliminó mediante destilación a presión reducida, y después la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió 2 mol/l de ácido clorhídrico y el pH se ajustó a un pH de 5. A ello se añadió acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se retiró por filtración para obtener 0,32 g de (1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,76-3,86 (2H, m), 3,92-4,06 (2H, m), 4,32 (2H, d, J = 4,6 Hz), 5,08 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,61 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,6-11,0 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 188

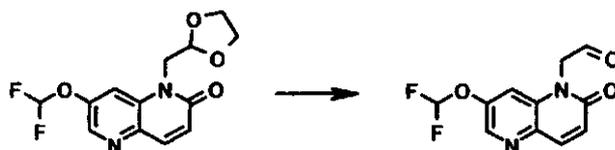


A una suspensión de 0,15 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 1,5 ml de tolueno se añadieron 1 ml de una solución al 40% de hidróxido sódico acuoso, 97 mg de bromuro de tetrabutilamonio y 0,25 ml de una solución de N,N-dimetilformamida de 10 mol/l de cloro(difluoro)metano, la mezcla se agitó durante 50 minutos, después, a ello se añadió 1 ml de una solución de N,N-dimetilformamida de 10 mol/l de cloro(difluoro)metano, y la mezcla se agitó durante 3 horas 40 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua y tolueno, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 95 mg de 7-(difluorometoxi)-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido marrón claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,83-4,04 (4H, m), 4,47 (2H, d, J = 4,2 Hz), 5,20 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,65 (1H, t, J = 72,2 Hz), 6,90

(1H, d, J = 9,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 9,9, 0,7 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo de referencia 189

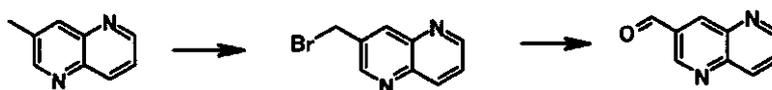


5

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 4 se obtuvo (7-(difluorometoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído a partir de 7-(difluorometoxi)-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,13 (2H, s), 6,63 (1H, t, J = 71,9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95-8,00 (1H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,77 (1H, s)

10

Ejemplo de referencia 190



15

A una solución de 0,26 g de 3-metil-1,5-naftiridina en 4 ml de benceno se añadieron 0,35 g de N-bromosuccinimida y 29 mg de azobisisobutironitrilo y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2 hora 15 minutos. A ello se añadieron 0,13 g de N-bromosuccinimida y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, gota a gota se añadió una solución de 0,50 g de hexametilentetramina en 1,5 ml de agua a la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo, a ello se añadieron 1,5 ml de ácido acético y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso y se ajustó el pH de la mezcla a un pH de 8,5. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando un eluyente de hexano:acetato de etilo= 1:1 para obtener 25 mg de 1,5-naftiridin6-cloro-N-(1,5-dioxolan-2-ilmetil)3-nitropiridin-3-carbaldehído como un sólido ligeramente amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,80 (1H, dd, 8,5, 4,2 Hz), 8,49-8,52 (1H, m), 8,82-8,85 (1H, m), 9,12 (1H, dd, J = 4,2, 1,5 Hz), 9,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,35 (1H, s)

20

25

30

Ejemplo de referencia 191



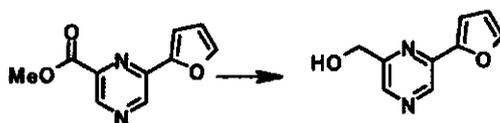
35

A una solución de 0,10 g de 6-cloropirazin-2-carboxilato de metilo en 2,9 ml de dioxano se añadieron 65 mg de ácido 2-furanoborónico, 74 mg de cloruro de litio, 0,57 g de carbonato de cesio, 21 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 24 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 87:13 a 83:17 para obtener 74 mg de 6-(2-furil)pirazin-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,05 (3H, s), 6,60 (1H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz), 7,30-7,32 (1H, m), 7,62-7,65 (1H, m), 9,12 (1H, s), 9,12 (1H, s)

40

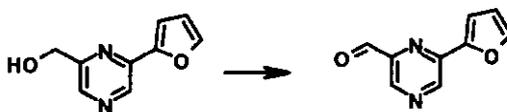
45

Ejemplo de referencia 192



- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 58 se obtuvo (6-(2-furil)pirazin-2-il)metanol a partir de (6-(2-furil)pirazin-2-carboxilato de metilo.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,08-3,24 (1H, m), 4,86 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 3,4, 1,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,58-7,62 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,89 (1H, s)

10 Ejemplo de referencia 193



- 15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 67 se obtuvo (6-(2-furil)pirazin-2-carbaldehído a partir de (6-(2-furil)pirazin-2-il)metanol.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,63 (1H, dd, J = 3,4, 1,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 3,4, 0,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 1,7, 0,7 Hz), 8,99 (1H, s), 9,16 (1H, s), 10,18 (1H, s)

20 Ejemplo de referencia 194



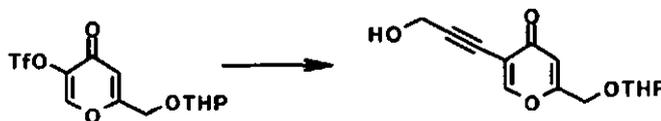
- 25 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 58 se obtuvo (5-(2-furil)-1,3-oxazol-2-il)metanol a partir de (5-(2-furil)-1,3-oxazol-2-carboxilato de etilo.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,78 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 3,4, 2,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,21 (1H, s), 7,46-7,48 (1H, m)

Ejemplo de referencia 195



- 30 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 164 se obtuvo (5-(2-furil)-1,3-oxazol-2-carbaldehído a partir de (5-(2-furil)-1,3-oxazol-2-il)metanol. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,57 (1H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,53 (1H, s), 7,56-7,58 (1H, m), 9,75 (1H, s)

35 Ejemplo de referencia 196



- 40 A una solución de 16 g de trifluorometanosulfonato de 4-oxo-6-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-3-ilo en 100 ml de acetonitrilo, se añadieron 5,1 ml de alcohol propargílico, 18 ml de trietilamina, 0,62 g de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y 0,42 g de yoduro de cobre (I) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 100:0 a 97:3 para obtener 6,2 g de 5(3-hidroxi-1-propin-1-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona como una sustancia oleosa marrón.
45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51-1,90 (6H, m), 2,27-2,40 (1H, ancho), 3,52-3,60 (1H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,34 (1H, d, J =

14,9 Hz), 4,50 (2H, s), 4,54 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,73 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,51 (1H, s), 8,00 (1H, s)

Ejemplo de referencia 197



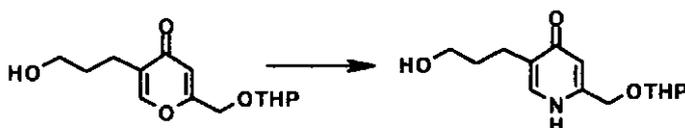
5

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 151 se obtuvo 5-(3-hidroxipropil)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona a partir de 5-(3-hidroxi-1-propin-1-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52-1,92 (8H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,85-3,17 (1H, ancho), 3,52-3,60 (1H, m), 3,57 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,80-3,88 (1H, m), 4,33 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,53 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,73 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,46 (1H, s), 7,70 (1H, s)

Ejemplo de referencia 198

15

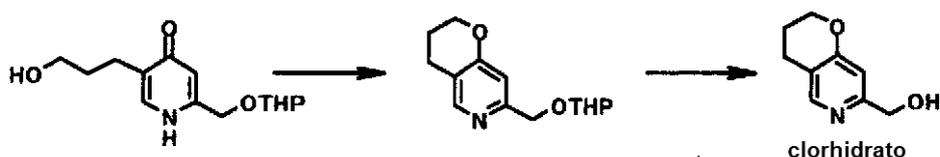


A una solución de 1,2 g de 5-(3-hidroxipropil)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona en 5 ml de etanol se añadieron 16 ml de 25% de agua amónica y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 9 hora 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 95:5 a 90:10 para obtener 0,42 g de 5-(3-hidroxipropil)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H(1H)-ona como una sustancia oleosa marrón.

20

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52-1,92 (8H, m), 2,64 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,51 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,55-3,62 (1H, m), 3,93-4,02 (1H, m), 4,55-4,68 (3H, m), 6,31 (1H, s), 7,47 (1H, s)

Ejemplo de referencia 199



30 (1) A una solución de 0,42 g de 5-(3-hidroxipropil)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)piridin-4(1H)-ona en 8 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,54 g de trifetilfosfina y 0,89 g de una solución al 40% de azodicarboxilato de dietilo/tolueno, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 7-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridina como una sustancia oleosa marrón.

35 (2) Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 172 se obtuvo (3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridin-7-il)metanol clorhidrato a partir de 7-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridina

40 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,99 (2H, quint, J = 5,8 Hz), 2,84 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,46 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,70 (2H, s), 6,06-6,36 (1H, ancho), 7,22 (1H, s), 8,48 (1H, s)

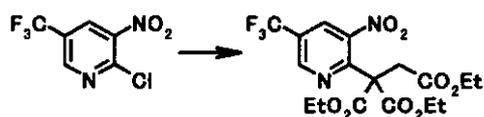
Ejemplo de referencia 200



Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 123 se obtuvo 3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridin-7-carbaldehído a partir de (3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridin-7-il)metanol clorhidrato. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,08 (2H, quint, $J = 5,8$ Hz), 2,85 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,30 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,36 (1H, s), 8,38 (1H, s), 9,97 (1H, s)

5

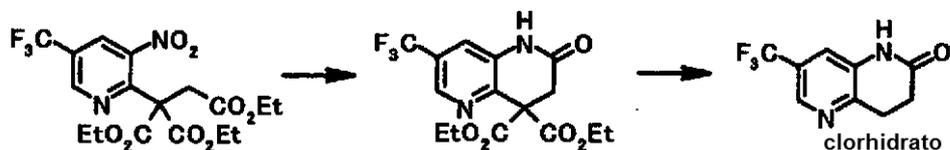
Ejemplo de referencia 201



10 A una solución de 1,8 g de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina en 8 ml de tetrahidrofurano se añadieron 2,0 ml de 1,1,2-etanotricarboxilato de trietilo y 0,63 g de hidróxido sódico al 60% en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A ello se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, y se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 3,5 g de
15 1-(3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etano-1,1,2-tricarboxilato como una sustancia oleosa marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20-1,28 (9H, m), 3,57 (2H, s), 4,10 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,25 (4H, c, $J = 7,2$ Hz), 8,64-8,67 (1H, m), 8,96-8,99 (1H, m)

20

Ejemplo de referencia 202



25

(1) A una solución de 3,5 g de 1-(3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etano-1,1,2-tricarboxilato en una mezcla de 35 ml de etanol y 8,8 ml de agua, se añadieron 0,27 g de cloruro amónico y 1,6 g de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2 horas 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la sustancia insoluble se retiró por filtración, y se añadieron acetato de etilo y agua. Se ello se añadió cloruro sódico, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el residuo como una sustancia oleosa marrón.

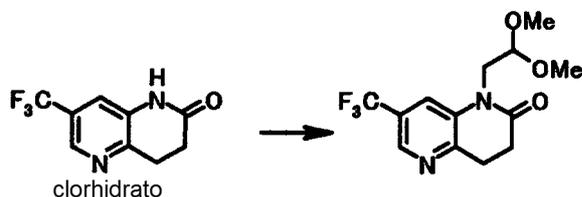
30

(2) A una solución del residuo obtenido en (1) en 8 ml de dioxano se añadieron 8,0 ml de ácido clorhídrico, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, a ello se añadieron etanol y éter dietílico, y el depósito se retiró por filtración para obtener 0,44 g de 7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido marrón claro.

35

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,65 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,13 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 10,43 (1H, s)

Ejemplo de referencia 203



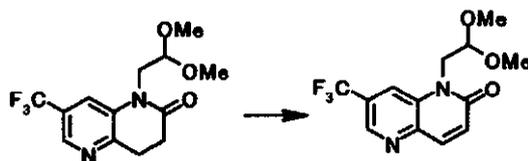
40

Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 3 se obtuvo 1-(2,2-dimetoxietil)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de
45 7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 2-bromo-1,1,-dimetoxietano.

45

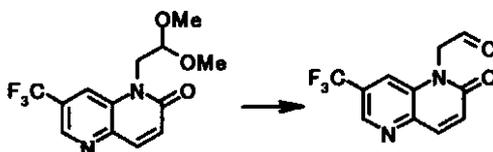
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,82 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,22 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,43-3,46 (6H, m), 3,99 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,61 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,89-7,92 (1H, m), 8,45-8,48 (1H, m)

Ejemplo de referencia 204



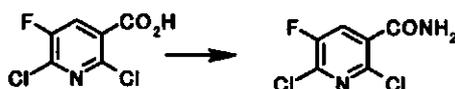
- 5 A una solución de 0,11 g de 1-(2,2-dimetoxietil)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 2 ml de dioxano se añadieron 0,16 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 3 horas. A ello se añadieron agua y acetato de etilo, el pH de la mezcla se ajustó a pH 12 con 2,0 mol/l de una solución de hidróxido sódico acuoso, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución de hidróxido sódico acuoso y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 90 mg de 1-(2,2-dimetoxietil)-7-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido marrón.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,44 (6H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,63 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,24 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 1,0 Hz)

15 Ejemplo de referencia 205



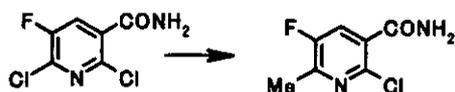
- 20 A una solución de 90 mg de 1-(2,2-dimetoxietil)-7-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 0,72 ml de metiletilcetona se añadieron 38 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a ello se añadió cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 67 mg de (2-oxo-7-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-1(2H-yl)acetaldehído como una sustancia oleosa marrón.
- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,21 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,49 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,79-8,82 (1H, m), 9,82 (1H, s)

30 Ejemplo de referencia 206



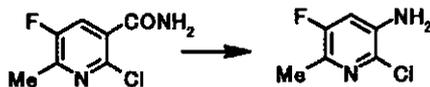
- 35 A una suspensión de 10 g de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico en 30 ml de tolueno se añadieron 8,5 g de cloruro de tionilo y 0,10 ml de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agitó a 72 °C durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se añadió, gota a gota, a 30 ml de 25% de agua amoníaca a -20°C. La temperatura se aumentó hasta 5 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se retiró por filtración para obtener 9,9 g de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 7,94 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 7,8 Hz)

40 Ejemplo de referencia 207



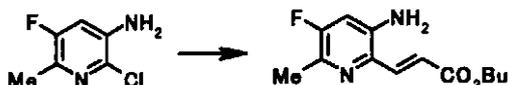
- 45 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 101 se obtuvo 2-cloro-5-fluoro-6-metilnicotinamida a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,56 (3H, d, J = 2,9 Hz), 5,91 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz)

Ejemplo de referencia 208



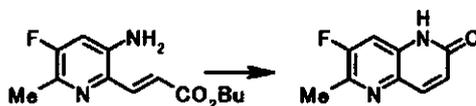
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 180 se obtuvo 2-cloro-5-fluoro-6-metilpiridin-3-amina a partir de 2-cloro-5-fluoro-metilnicotinamida. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,37 (3H, d, J = 2,7 Hz), 4,04 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,5 Hz)

Ejemplo de referencia 209



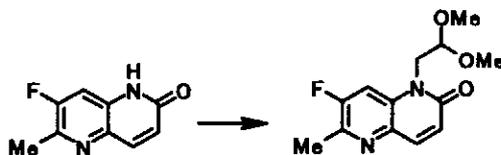
- 10 Mediante la misma técnica que en Ejemplo de referencia 1 se obtuvo (2E)-3-(3-amino-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)acrilato de butilo a partir de 2-cloro-5-fluoro-6-metilpiridin-3-amina y acrilato de butilo.
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40-1,48 (2H, m), 1,68 (2H, quint, J = 6,8 Hz), 2,40 (3H, d, J = 2,7 Hz), 3,93 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 15,2 Hz)

Ejemplo de referencia 210



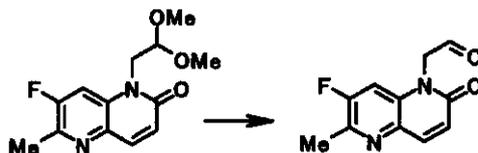
- 20 Mediante la misma técnica que en el Ejemplo de referencia se obtuvo 2,7-fluoro-6-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de (2E)-3-(3-amino-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)acrilato de butilo.
- 25 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,49 (3H, d, J = 2,9 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,41 (1H, J = 10,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 11,9 (1H, s)

Ejemplo de referencia 211



- 30 A una solución de 0,74 g de 7-fluoro-6-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 2,0 g de carbonato de cesio y 0,84 g de 2-bromo-1,1-dimetoxietano, la temperatura se incrementó hasta de 90°C a 100°C y la mezcla se agitó durante 2 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, A ello se añadió acetato de etilo la sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 100:1 para obtener 0,69 g de 1-(2,2-dimetoxietil)-7-fluoro-6-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro.
- 35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,58 (3H, d, J = 2,7 Hz), 3,43 (6H, s), 4,28 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,64 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,8 Hz)

Ejemplo de referencia 212



A una solución de 0,69 g de 1-(2,2-dimetoxietil)-7-fluoro-6-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 6 ml de metiletilcetona se añadieron 0,35 ml de ácido clorhídrico concentrado y la temperatura se incrementó hasta 74 °C, y la mezcla se agitó durante 2 horas 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro para obtener 0,52 g de (7-fluoro-6-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,59 (3H, d, J = 2,7 Hz), 5,10 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 9,75 (1H, s)

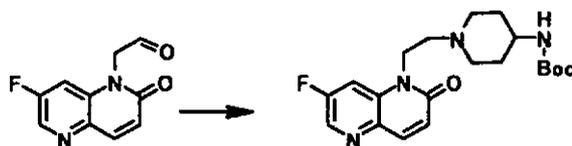
Ejemplo de referencia 213



A una solución mixta de 0,17 g de (5-bromometil)pirazin-2-il)carbamato de terc-butilo en 4 ml de dimetilsulfóxido y 2 ml de diclorometano se añadieron 0,26 g de N-óxido de trimetilamina dihidrato en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A ello se añadieron agua y cloroformo la capa orgánica se separó y se lavó con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,10 g de (5-formilpirazin-2-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,55-1,59 (9H, m), 7,63-7,70 (1H, ancho), 8,82 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,44 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,07 (1H, s)

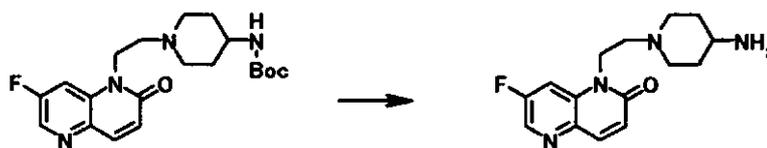
Ejemplo de referencia 214



A una solución de 1,66 g de (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 42 ml de cloroformo se añadieron 1,61 g de (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo y 0,48 g de ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 2,56 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó durante 10 horas. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió etanol y el sólido se retiró por filtración para obtener 0,59 g de (1-(2-(7-oxo-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,31-1,49 (11H, m), 1,84-2,04 (2H, m), 2,14-2,37 (2H, m), 2,56-2,71 (2H, m), 2,82-3,05 (2H, m), 3,35-3,60 (1H, m), 4,20-4,52 (3H, m), 6,79-6,93 (1H, m), 7,44-7,58 (1H, m), 7,79-7,96 (1H, m), 8,37-8,48 (1H, m)

Ejemplo de referencia 215

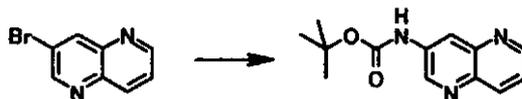


Una solución de 0,59 g de (1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 30 ml de 2 mol/l de cloruro de hidrógeno/etanol se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 2 ml de cloroformo y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. En la mezcla de reacción el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y, después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con etanol y, en el líquido madre, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Chromatorex- NH fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. y un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 421 mg de 1-(2-(4-amino-piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,30-1,45 (2H, m), 1,54 (2H, s), 1,75-1,87 (2H, m), 2,11-2,24 (2H, m), 2,60-2,76 (3H, m), 2,86-2,99 (2H, m), 4,25-4,39 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,48-7,60 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,36-8,49

(1H, m)

Ejemplo de referencia 216



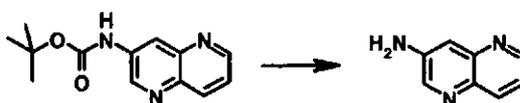
5

A una solución de 1,00 g de 3-bromo-1,5-naftiridina en 5 ml de 1,4-dioxano se añadieron 0,67 g de terc-butilcarbamato, 2,18 g de carbonato de cesio, 44 mg de tris(bencilidenacetona)dipaladio y 83 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12,5 horas en atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió agua y tolueno, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 1,03 g de 1,5-naftiridin-3-il-carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa amarilla.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,53 (9H, s), 7,60-7,65 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,52 (1H, s), 8,90-8,93 (1H, m), 8,97-9,00 (1H, m), 10,08 (1H, s)

Ejemplo de referencia 217

20



A una solución de 1,00 g de 1,5-naftiridin-3-il-carbamato de terc-butilo en 6 ml de metanol se añadió 1 ml de una solución de 12 mol/l de cloruro de hidrógeno acuoso, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 5 ml de metanol y 1 ml de una solución de 12 mol/l de cloruro de hidrógeno acuoso, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 40 minutos y a 80 °C durante 40 minutos. En la mezcla de reacción el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y, después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con etanol y, en el líquido madre, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Chromatorex-NH fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., y un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 0,50 g de 1,5-naftiridin-3-amina como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 4,18 (2H, s), 7,31-7,42 (1H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 8,21-8,30 (1H, m), 8,51-8,62 (1H, m), 8,77-8,88 (1H, m)

35

Ejemplo de referencia 218



A 2 ml de fluoruro de hidrógeno/piridina a la mezcla de reacción se añadieron 145 mg de 1,5-naftiridin-3-amina a 0 °C, 76 mg de nitrito sódico y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora y se neutralizó con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado a 0 °C, después se añadió cloroformo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de cloroformo:metanol= 20:1 para obtener 77 mg de 3-fluoro-1,5-naftiridina como un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 7,62-7,67 (1H, m), 8,03-8,08 (1H, m), 8,42-8,47 (1H, m), 8,90-8,94 (1H, m), 8,98-9,03 (1H, m)

Ejemplo de referencia 219

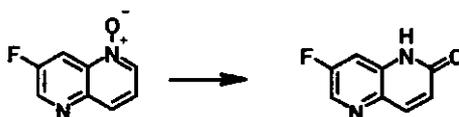
50



A una solución de 76 mg de 3-fluoro-1,5-naftiridina en 3 ml de cloroformo se añadieron 136 mg de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A ello se añadieron 27 mg de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una solución al 5% de tiosulfato sódico acuoso y cloroformo, se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de cloroformo:metanol= 50:1 para obtener 60 mg de 7-fluoro-1,5-naftiridina-1-óxido como un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,53 (1H, dd, J = 8,7, 6,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,59 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,66-8,77 (1H, m), 8,91-9,02 (1H, m)

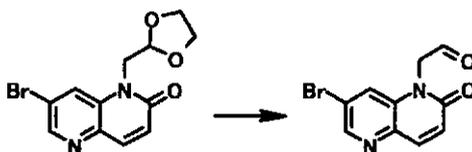
Ejemplo de referencia 220



A una solución de 60 mg de 7-fluoro-1,5-naftiridin-1-óxido en 1,6 ml de cloroformo se añadieron 84 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo, 171 mg de carbonato potásico y 0,5 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Chromatorex-NH fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., y un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 14 mg de 7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,71 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,29-7,57 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 10,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,00 (1H, s)

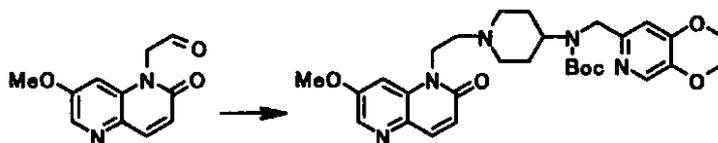
Ejemplo de referencia 221



A 20,02 g de 7-bromo-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona se añadieron 400 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. el pH del residuo resultante se ajustó a pH 7,7 con 2 mol/l de una solución de hidróxido sódico acuoso. Después, el depósito se retiró por filtración para obtener 13,43 g de (7-bromo-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído como un sólido marrón.

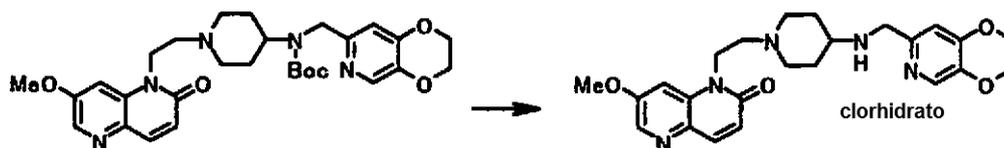
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,13 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,78 (1H, s)

Ejemplo 1



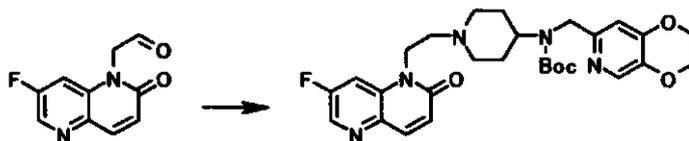
A 0,11 g de (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído se añadieron 0,15 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 4 ml de diclorometano, 24 ml de ácido acético y 0,13 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 100:0 a 20:80 y, después, con elución por gradiente con cloroformo:metanol= 100:0 a 90:10 para obtener 0,18 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una espuma amarilla clara. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (9H, s), 1,40-1,72 (4H, m), 2,06-2,25 (2H, m), 2,57-2,64 (2H, m), 2,96-3,05 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,05-4,18 (1H, m), 4,23-4,50 (8H, m), 6,73 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,73 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz)

Ejemplo 2



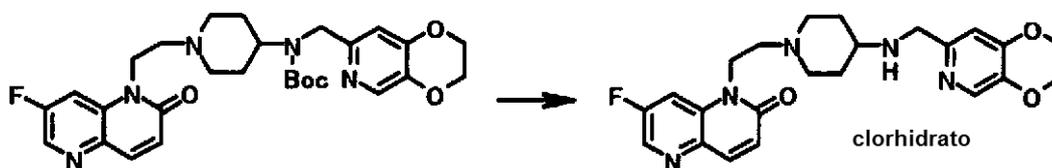
- 5 A una solución de 0,17 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 3ml de acetato de etilo se añadieron 6,0 ml de una solución de 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,16 g de (1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.
- 10 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,98-2,13 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 3,20-3,33 (2H, m), 3,60-3,77 (3H, m), 3,95-4,08 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,42-4,49 (4H, m), 4,53-4,59 (2H, m), 4,72-4,87 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,37 (1H, s), 7,48-7,53 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,31 (1H, s), 8,40-8,44 (1H, m)
- 15

Ejemplo 3



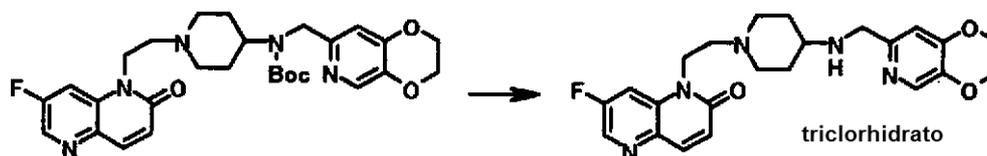
- 20 A 0,11 g de (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído se añadieron una solución de 0,19 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 3 ml de diclorometano, 31 ml de ácido acético y 0,17 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. y después se dejó durante la noche. A ello se añadió cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 19:1 para obtener 0,21 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca.
- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (9H, s), 1,33-1,71 (4H, m), 2,08-2,24 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,94-3,01 (2H, m), 4,02-4,18 (1H, m), 4,23-4,46 (8H, m), 6,73 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 10,1, 2,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz)
- 30

Ejemplo 4



- 40 A una solución de 0,21 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 4 ml de etanol se añadieron 4 ml de una solución de 6,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/etanol a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,21 g de (1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.
- 45 RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,16 (2H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 3,23-3,35 (2H, m), 3,61-3,67 (2H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 3,98-4,07 (2H, m), 4,46-4,51 (2H, m), 4,53 (2H, s), 4,58-4,63 (2H, m), 4,71-4,96 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,47 (1H, s), 7,93-7,99 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,37 (1H, s), 8,56-8,58 (1H, m)

Ejemplo 4(2):



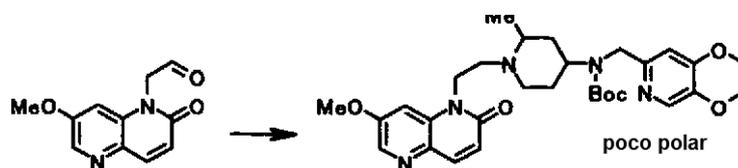
triclorhidrato

5 A una suspensión de 0,30 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 1,8 ml de alcohol isopropílico se añadieron 0,23 ml de clorhidrato concentrado chloride was added, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,28 g de

10 (1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona triclorhidrato como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,16 (2H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 3,23-3,35 (2H, m), 3,61-3,67 (2H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 3,98-4,07 (2H, m), 4,46-4,51 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,55-4,63 (2H, m), 4,71-4,96 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,93-7,99 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,36 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,2 Hz)

15

Ejemplo 5



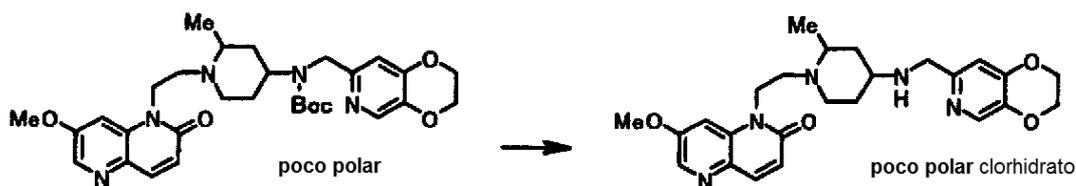
poco polar

20 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)-2-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(2-metil-piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,99-1,10 (3H, m), 1,33-1,83 (13H, m), 2,57-2,78 (4H, m), 3,14-3,23 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,13-4,53 (9H, m), 6,73 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,2 Hz)

25

Ejemplo 6



poco polar

poco polar clorhidrato

30

Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo

35 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)-2-metilpiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)-2-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,03 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20-1,90 (4H, m), 2,66-2,88 (5H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,77 (2H, d, J = 2,7 Hz), 3,97 (3H, s), 4,25-4,43 (6H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,82 (1H, s), 7,20-7,25 (1H, m), 7,84, 4(1H, d, J = 9,6 Hz), 8,10 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz)

35

40 A una solución de 53 mg de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)-2-metilpiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 1 ml de acetato de etilo se añadieron 0,23 ml de una solución de 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo a temperatura ambiente y, después de agitar, el sólido se eliminó por filtración para obtener 40 mg de

45 (1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)-2-metilpiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.

45

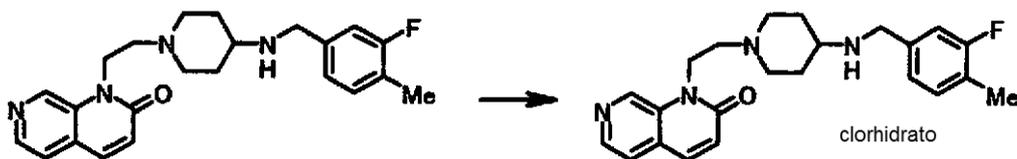
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,03 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,35 (4H, m), 3,12-3,60 (5H, m), 3,90-4,30 (3H, m), 4,07 (3H, s), 4,33-4,45 (4H, m), 4,58-4,86 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,22 (1H, s), 7,66-7,75 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,26 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 1,9 Hz)

Ejemplo 7



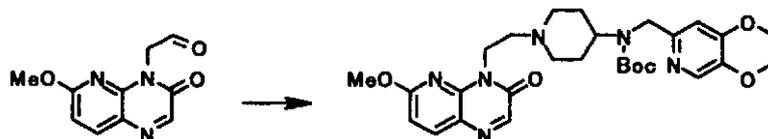
- 5 A una suspensión de 0,20 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 3 ml de metanol se añadieron 66 mg de cianoborohidruro sódico, 64 ml de 3-fluoro-4-metilbenzaldehído y 0,12 ml de ácido acético a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadieron 64 ml de 3-fluoro-4-metilbenzaldehído y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadieron adicionalmente 33 mg de cianoborohidruro sódico y 64 ml de 3-fluoro-4-metilbenzaldehído, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas y se dejó durante la noche. La mezcla se cargó con cloroformo y el pH se ajustó a un pH de 9,9 con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución de 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 0,16 g de 1-(2-(4-((3-fluoro-4-metilbencil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa ligeramente amarilla.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37-1,49 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 2,26 (3H, d, $J = 1,7$ Hz), 2,48-2,57 (1H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 2,97-3,04 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,45-4,51 (2H, m), 6,90 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,97-7,02 (2H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,43 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,92 (1H, s)

Ejemplo 8



- 25 A una solución de 0,16 g de 1-(2-(4-((3-fluoro-4-metilbencil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona en 3 ml de acetato de etilo se añadieron 5 ml de una solución de 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo a temperatura ambiente. A ello se añadieron 2 ml de acetato de etilo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,18 g de 1-(2-(4-((3-fluoro-4-metilbencil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.
- 30 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,98-2,11 (2H, m), 2,28 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 2,50-2,58 (2H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 3,60-3,70 (3H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 4,30 (2H, s), 4,81-4,87 (2H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,12 (1H, s)

Ejemplo 9

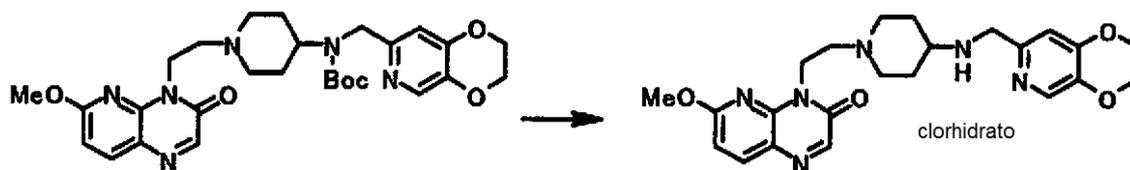


- 40 A una solución de 0,16 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 3 ml de diclorometano se añadieron 0,10 g de (6-metoxi-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído, 26 ml de ácido acético y 0,15 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica ultrarrápida usando un eluyente de cloroformo para obtener 0,15 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(6-metoxi-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-2(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa marrón claro.
- 45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (9H, s), 1,40-1,70 (4H, m), 2,03-2,23 (2H, m), 2,66-2,73 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 4,00

(3H, s), 4,03-4,20 (1H, m), 4,23-4,46 (6H, m), 4,48-4,55 (2H, m), 6,71 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, s), 8,14 (1H, s)

Ejemplo 10

5



A una solución de 0,14 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(6-metoxi-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 3,0 ml de etanol se añadieron 3 ml de una solución de 6,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/etanol a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,11 g de (4-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-6-metoxipirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona clorhidrato como un sólido marrón claro.

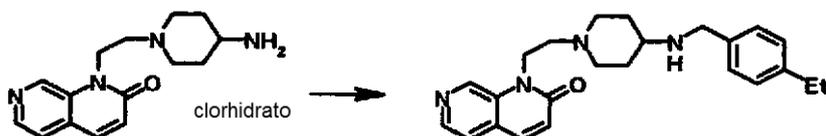
10

15

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,97-2,12 (2H, m), 2,49-2,58 (2H, m), 3,20-,3,34 (2H, m), 3,66-3,78 (3H, m), 3,97-4,08 (2H, m), 4,07 (3H, s), 4,44-4,49 (2H, m), 4,49 (2H, s), 4,55-4,60 (2H, m), 4,88-4,94 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,41 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,19 (1H, s), 8,34 (1H, s)

Ejemplo 11

20



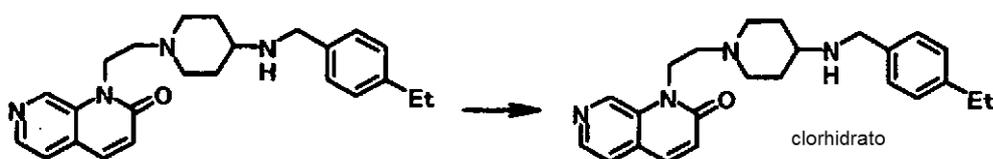
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 7 se obtuvo 1-(2-(4-((4-etilbencil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 4-etil-benzaldehído.

25

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,37-1,49 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,16-2,24 (2H, m), 2,49-2,58 (1H, m), 2,63 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,67-2,73 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,44-4,50 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,91 (1H, s)

30

Ejemplo 12



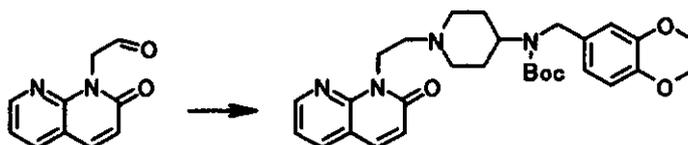
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-((4-etilbencil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-((4-etilbencil)aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona.

35

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,99-2,12 (2H, m), 2,50-2,59 (2H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,7 Hz), 3,22-3,33 (2H, m), 3,58-3,71 (3H, m), 3,97-4,06 (2H, m), 4,30 (2H, s), 4,81-4,87 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8, Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,19 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,63 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,16 (1H, s)

40

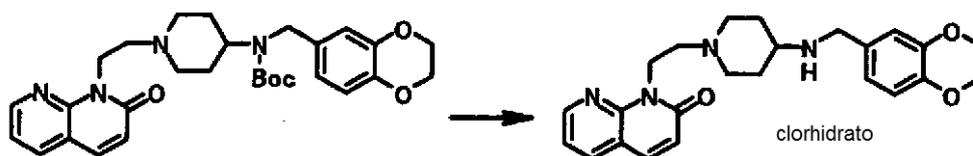
Ejemplo 13



A una solución de 0,75 g de (2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 40 ml de diclorometano se añadieron (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo, 0,23 ml de ácido acético y 1,3 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A ello se añadieron agua, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 200:3 para obtener 1,4 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo, como una espuma blanca.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,55-1,70 (4H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 3,08-3,14 (2H, m), 4,00-4,18 (1H, m), 4,21-4,27 (6H, m), 4,62-4,67 (2H, m), 6,64-6,70 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,15 (1H, dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz), 8,56 (1H, dd, $J = 4,7, 1,9$ Hz)

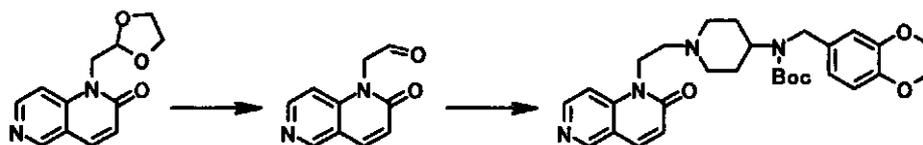
Ejemplo 14



A 1,4 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo se añadieron 50 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió etanol, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo y, después de agitar, y el sólido se eliminó por filtración para obtener 1,2 g de 1-(2-(4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido blanco.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,93-2,07 (2H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 3,18-3,29 (2H, m), 3,57-3,78 (3H, m), 4,03-4,10 (2H, m), 4,20-4,27 (2H, m), 4,30-4,40 (4H, m), 4,90-4,95 (2H, m), 6,85 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,98-7,06 (3H, m), 7,47 (1H, dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 4,8$ Hz)

Ejemplo 15

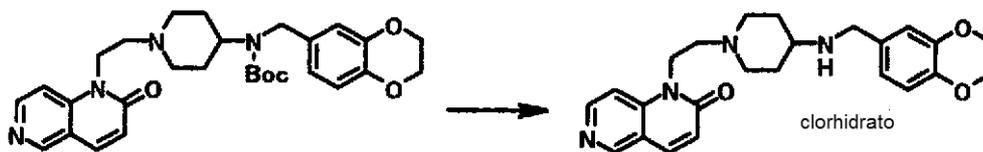


(1) A 0,60 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, se añadieron 6 ml de una solución al 90% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A ello se añadió 1,0 ml de agua y la mezcla se agitó durante 1 hora y se agitó a 55 - 75 °C durante 3 horas 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, a ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A continuación se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener (2-oxo-1,6-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído.

(2) A una solución de 0,38 g de (2-oxo-1,6-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 14 ml de diclorometano se añadieron 0,35 g de ((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y 0,12 ml de ácido acético, la mezcla se agitó durante 5 minutos, y, después, a la mezcla de reacción se añadieron 0,32 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó durante 4 horas 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo. la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 100:1 para obtener 0,36 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo, como una sustancia oleosa incolora.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,61-1,70 (4H, m), 2,09-2,23 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 3,95-4,35 (9H, m), 6,64-6,70 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,78 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,77 (1H, s)

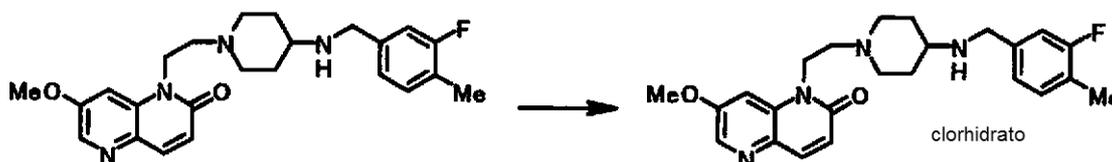
5 Ejemplo 16



10 A 0,15 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,6-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo se añadieron 10 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. A ello se añadieron adicionalmente 5 ml de de 4 mol/l de una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, la mezcla se hizo reacciona a temperatura ambiente durante 20 horas y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. La mezcla se disolvió en 8 ml de 6 mol/l de ácido clorhídrico y, después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió etanol y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y, después, al residuo resultante se añadió acetato de etilo y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,13 g de 1-(2-(4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.

15 RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,02-2,14 (2H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 3,64-3,70 (3H, m), 3,99-4,07 (2H, m), 4,24-4,26 (2H, m), 4,35 (4H, s), 4,80-4,90 (2H, m), 6,98-7,07 (3H, m), 7,08 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,79 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 9,23 (1H, s)

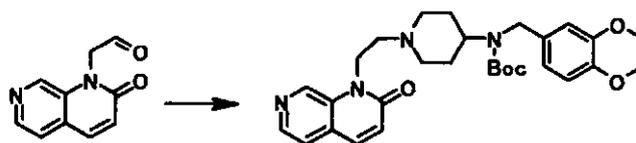
Ejemplo 17



25 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-((3-fluoro-4-metilbencil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-((3-fluoro-4-metilbencil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

30 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,96-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,48-2,57 (2H, m), 3,18-3,31 (2H, m), 3,59-3,68 (3H, m), 3,95-4,06 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,29 (2H, s), 4,74-4,83 (2H, m), 6,87 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 7,36 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,2$ Hz)

Ejemplo 18



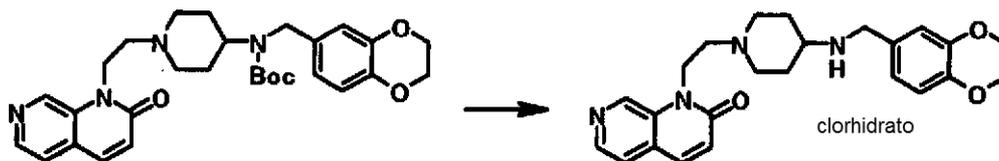
40 A una solución de 0,32 g de (2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 10 ml de diclorometano se añadieron 0,59 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y 97 μl de ácido acético, después, a la mezcla de reacción se añadieron 0,54 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. A ello se añadieron agua, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 100:1 para obtener 0,15 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo, como una sustancia oleosa incolora.

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,62-1,72 (4H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 3,00-3,06 (2H, m),

3,98-4,15 (1H, m), 4,22-4,33 (6H, m), 4,41-4,46 (2H, m), 6,67-6,71 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,87 (1H, s)

Ejemplo 19

5



A 0,15 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo se añadieron 8 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 21 horas y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió etanol el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, después, al residuo resultante se añadió acetato de etilo y el sólido se retiró por filtración para obtener 0,15 g de 1-(2-(4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo.

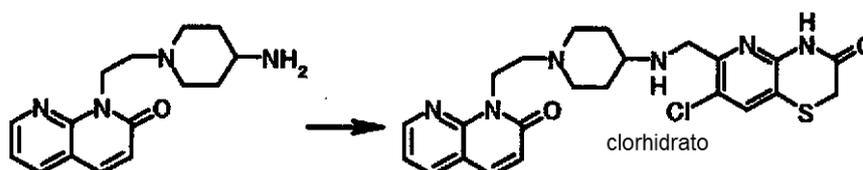
10

15

RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,01-2,13 (2H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 3,26-3,35 (2H, m), 3,61-3,72 (3H, m), 4,00-4,07 (2H, m), 4,25 (2H, s), 4,35 (4H, s), 4,82-4,89 (2H, m), 6,69-7,07 (3H, m), 7,27 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,22 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 5,7 Hz), 9,19 (1H, s)

Ejemplo 20

20



A una solución de 0,07 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 3 ml de diclorometano se añadieron 57 mg de 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-carbaldehído y 14 μl de ácido acético, la mezcla se agitó durante 10 minutos, y, después, a la mezcla de reacción se añadieron 79 mg de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se hizo reaccionar durante 1 día. A ello se añadieron adicionalmente 7 μl de ácido acético, la mezcla se agitó durante 35 minutos, y, después, se añadieron 7 μl de ácido acético y 26 mg de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se hizo reaccionar durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua, al residuo resultante se añadieron una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, cloroformo y cloruro sódico, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo mientras se eliminaban las sales. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 5 ml de 6 mol/l de ácido clorhídrico y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía inversa en columna en gel de sílice usando un eluyente de agua para obtener 71 mg de 7-cloro-6-(((1-(2-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)-2H-pirido(S,2-b)(1,4)tiazin-4(1H)-ona clorhidrato como un sólido gris claro.

25

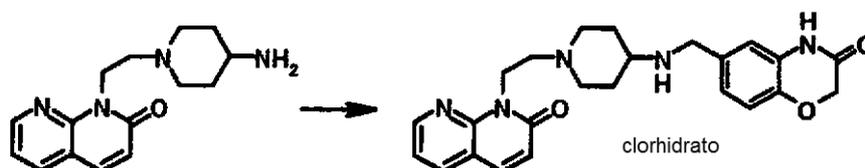
30

35

RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,03-2,19 (2H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 3,22-3,34 (2H, m), 3,59-3,85 (5H, m), 4,03-4,15 (2H, m), 4,56 (2H, s), 4,70-5,02 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,44-7,49 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,68-8,73 (1H, m)

40

Ejemplo 21



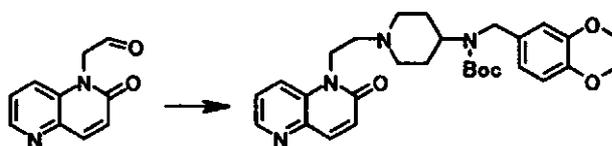
A una solución de 83 mg de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 15 ml de diclorometano se añadieron 54 mg de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbaldehído, 86 μl de ácido acético y 0,36 g de

45

5 triacetoxiborohidruro sódico de forma dividida al tiempo que se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 días. A la solución de reacción agua, al residuo resultante se añadieron una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, cloroformo y cloruro sódico, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo mientras se eliminaban las sales. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 5:1 y el residuo resultante se disolvió en 5 ml de 6 mol/l de ácido clorhídrico y, después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,12 g de 6-(((1-(2-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.

10 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,94-2,09 (2H, m), 2,50-2,58 (2H, m), 3,18 - 3,34 (2H, m), 3,59-3,70 (3H, m), 3,98-4,11 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,91-4,97 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,06-7,11 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 7,8, 4,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,23-8,26 (1H, m), 8,68-8,72 (1H, m)

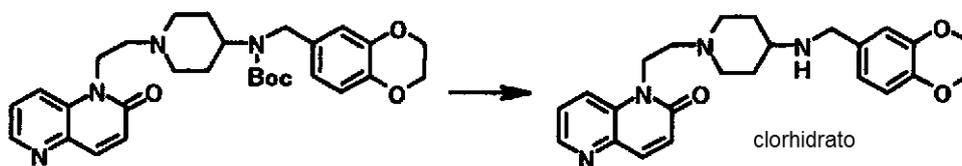
15 Ejemplo 22



20 A una solución de 0,62 g de (2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 20 ml de diclorometano se añadieron 1,5 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y 0,19 ml de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, a la mezcla de reacción se añadieron 1,0 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. A ello se añadieron agua, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 75:1 para obtener 0,70 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo, como una sustancia oleosa marrón claro.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,61-1,72 (4H, m), 2,10-2,21 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,97-3,03 (2H, m), 3,97-4,15 (1H, m), 4,20-4,38 (8H, m), 6,65-6,76 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,6, 4,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,5 Hz)

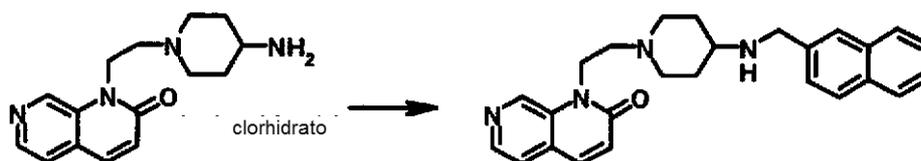
30 Ejemplo 23



35 A 0,69 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo se añadieron 25 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió una solución mixta de acetato de etilo y etanol (5:1) y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,59 g de 1-(2-(4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.

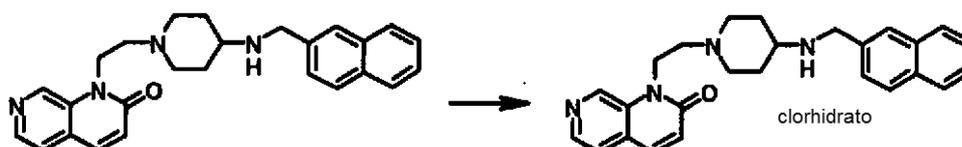
40 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,98-2,12 (2H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 3,21-3,36 (2H, m), 3,56-3,70 (3H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,20-4,25 (2H, m), 4,33 (4H, s), 4,80-5,60 (2H, m), 6,96-7,05 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,9, 5,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,77 (1H, d, J = 5,2 Hz)

Ejemplo 24



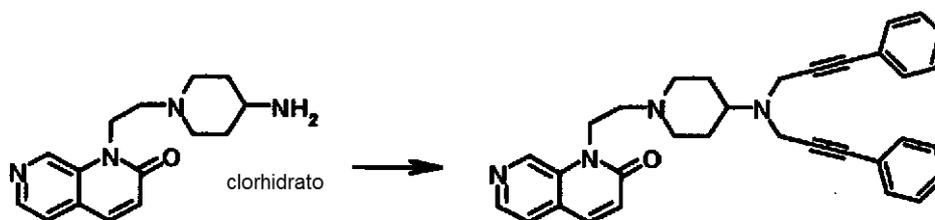
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 7 se obtuvo 1-(2-(4-((2-naftilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 2-naftaldehído.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41-1,51 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,16-2,25 (2H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,45-4,50 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,43-7,48 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,76 (1H, s), 7,79-7,84 (3H, m), 8,44 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,91 (1H, s)

Ejemplo 25



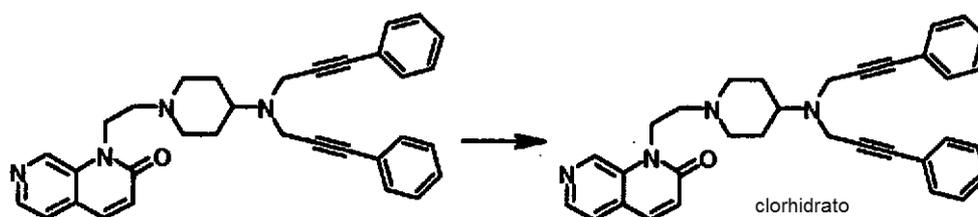
- 15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-((2-naftilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-((2-naftilmetil)aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona.
 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,08-2,22 (2H, m), 2,40-2,48 (2H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,28-3,87 (5H, m), 4,34-4,43 (2H, m), 4,70-4,79 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,56-7,63 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,90-8,04 (4H, m), 8,09 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,14 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,26 (1H, s), 9,78-9,97 (2H, m), 10,82-10,96 (1H, m)

Ejemplo 26



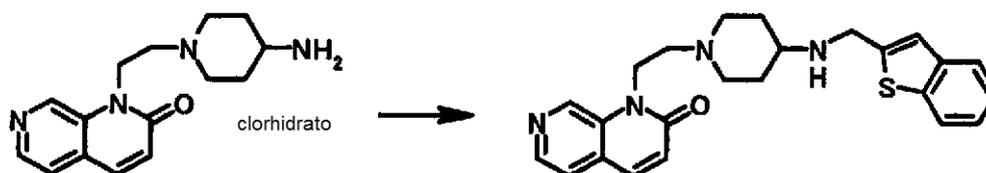
- 25 A una suspensión de 0,20 g de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 6 ml de metanol se añadieron 99 mg de cianoborohidruro sódico y 0,40 g de tamicos moleculares 3A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A ello se añadieron 68 mg de aldehído de fenilpropargilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadieron 68 mg de aldehído de fenilpropargilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A ello se añadieron 68 mg de aldehído de fenilpropargilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, y la sustancia insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 50:1 para obtener 0,11 g de 1-(2-(4-(bis(3-fenil-2-propinil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarillo claro.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,59-1,72 (2H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,66-2,75 (3H, m), 3,06-3,14 (2H, m), 3,84 (4H, s), 4,45-4,52 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,27-7,46 (11H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,91 (1H, s)

Ejemplo 27



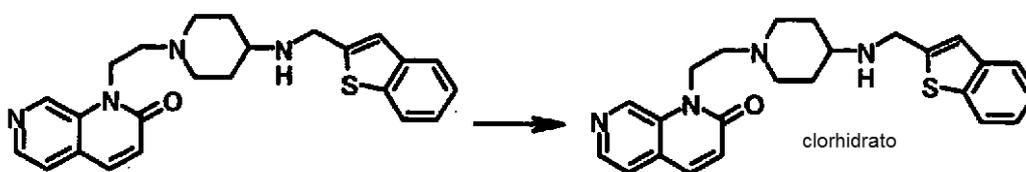
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-(bis(3-fenil-2-propinil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-(bis(3-fenil-2-propinil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,10-2,25 (2H, m), 2,38-2,50 (2H, m), 3,18-3,30 (2H, m), 3,38-3,92 (5H, m), 4,32-4,42 (4H, m), 4,71-4,79 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,34-7,54 (10H, m), 7,98 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,58 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,31 (1H, s)

Ejemplo 28



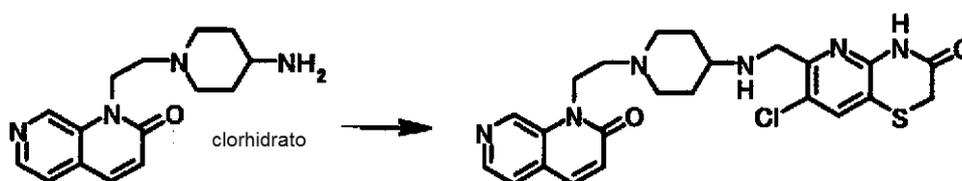
- 15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 7 se obtuvo 1-(2-(4-((1-benzotiofen-2-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 1-benzotiofen-2-carbaldehído. RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,39-1,50 (2H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,15-2,24 (2H, m), 2,57-2,66 (1H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 2,97-3,04 (2H, m), 4,11 (2H, d, J = 0,8 Hz), 4,44-4,50 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,14 (1H, s), 7,27-7,34 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,67-7,72 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,90 (1H, s)

Ejemplo 29



- 25 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-((1-benzotiofen-2-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-((1-benzotiofen-2-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,02-2,16 (2H, m), 2,38-2,46 (2H, m), 3,11-3,22 (2H, m), 3,35-3,46 (3H, m), 3,79-3,88 (2H, m), 4,58 (2H, s), 4,69-4,78 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,88-7,94 (1H, m), 8,00-8,05 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,31 (1H, s)

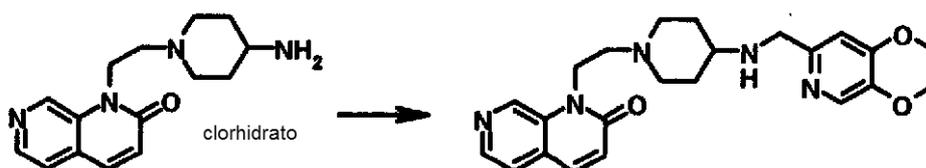
Ejemplo 30



A una suspensión de 0,10 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 3 ml de metanol se añadieron 0,15 ml de una solución al 28% de metóxido sódico/etanol y 15 µl de ácido acético. A ello se añadieron 51 mg de 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-carbaldehído y 0,20 g de tamices moleculares 3A, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A ello se añadieron 33 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadieron 51 mg de 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-carbaldehído y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 97 mg de 7-cloro-6-(((1-(2-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-ona como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43-1,60 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,69-2,76 (2H, m), 2,97-3,05 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,44-4,50 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,60 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,17 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,92 (1H, s)

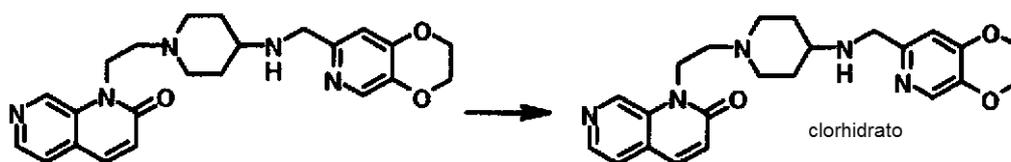
Ejemplo 31



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído.

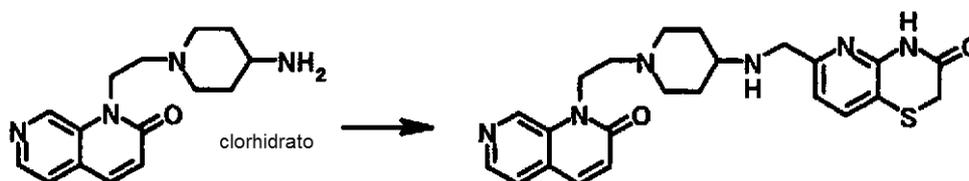
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,52 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,16-2,25 (2H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,67-2,74 (2H, m), 2,97-3,04 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,26-4,36 (4H, m), 4,44-4,51 (2H, m), 6,83 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,11 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,91 (1H, s)

Ejemplo 32



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona. RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,98-2,11 (2H, m), 2,49-2,57 (2H, m), 3,23-3,33 (2H, m), 3,62-3,72 (3H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 4,38 (2H, s), 4,39-4,44 (2H, m), 4,46-4,51 (2H, m), 4,80-4,86 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,22 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,17 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,23 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 5,7 Hz), 9,10 (1H, s)

Ejemplo 33

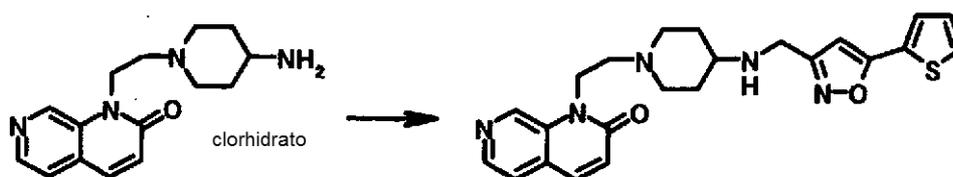


Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 6-(((1-(2-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-ona a partir de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-naftiridin-2(1H)-ona

clorhidrato y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-carbaldehído.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39-1,51 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,16-2,25 (2H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 2,97-3,04 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,83 (2H, s), 4,44-4,50 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,02-8,10 (1H, ancho), 8,45 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,91 (1H, s)

Ejemplo 34



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 1-(2-(4(((5-(2-tienil)isoxazol-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-(2-tienil)isoxazol-3-carbaldehído.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,49 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 2,97-3,04 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,44-4,50 (2H, m), 6,40 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 5,1, 3,7 Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 3,7, 1,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,90 (1H, s)

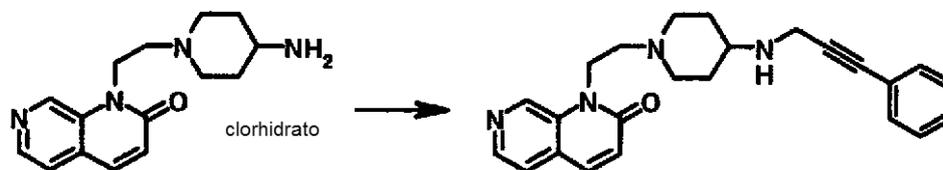
Ejemplo 35



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4(((5-(2-tienil)isoxazol-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4(((5-(2-tienil)isoxazol-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,05-2,18 (2H, m), 2,36-2,46 (2H, m), 3,10-3,22 (2H, m), 3,35-3,40 (3H, m), 3,60-3,88 (2H, m), 4,38-4,46 (2H, m), 4,70-4,79 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,15 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J = 5,1, 3,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,89 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,56 (1H, d, J = 5,1 Hz), 9,27 (1H, s), 10,20-10,40 (2H, ancho), 10,73-10,90 (1H, ancho)

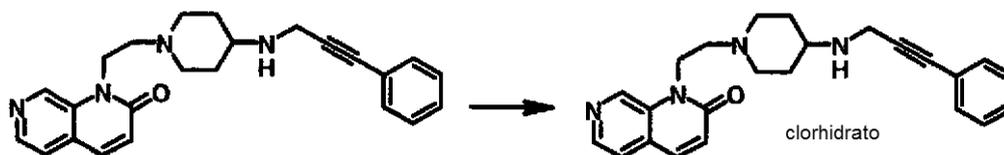
Ejemplo 36



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 1-(2-(4(((3-fenil-2-propinil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y aldehído de fenilpropargilo.

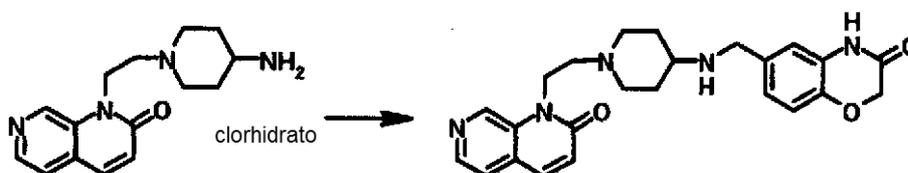
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,52 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,22-2,33 (2H, m), 2,70-2,85 (3H, m), 2,99-3,07 (2H, m), 3,68 (2H, s), 4,46-4,52 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,28-7,32 (3H, m), 7,38-7,44 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,92 (1H, s)

Ejemplo 37



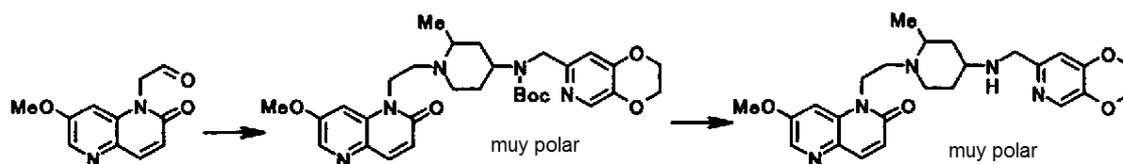
5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo
 1-(2-(4-((3-phenil-2-propinil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona
 a partir de
 1-(2-(4-((3-phenil-2-propinil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona.
 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,00-2,13 (2H, m), 2,32-2,41 (2H, m), 3,14-3,26 (2H, m), 3,35-3,75 (3H, m), 3,80-3,86 (2H,
 10 m), 4,20-4,28 (2H, m), 4,70-4,78 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,42-7,48 (3H, m), 7,51-7,56 (2H, m), 7,92 (1H, d, J
 = 5,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,56 (1H, d, J = 5,1 Hz), 9,26 (1H, s), 9,99-10,08 (2H, m), 10,70-10,82 (1H, m)

Ejemplo 38



15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 6-(((1-(2-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)ami-
 no)metil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato
 y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbaldehído.
 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,13-1,25 (2H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,28-2,37 (1H, m), 2,46-2,57 (2H,
 20 m), 2,84-2,92 (2H, m), 3,59 (2H, s), 4,35-4,42 (2H, m), 4,50 (2H, s), 6,81-6,90 (4H, m), 7,67 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,94
 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,92 (1H, s), 10,61 (1H, s)

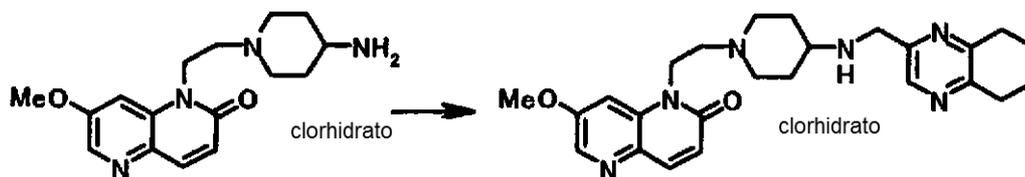
Ejemplo 39



25 (1) Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo
 (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)etil(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)-2-metilpiperidin-4-il)c
 30 arbamato de terc-butilo a partir de (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y
 (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)etil(2-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.
 (2) Mediante la misma técnica que en Ejemplo 54 se obtuvo
 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)etil)amino)-2-
 35 metilpiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de
 (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)etil(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)-2-metilpiperidin-4-il)c
 arbamato de terc-butilo.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,11 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,22-1,44 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,28-2,44 (1H, m), 2,56-2,61 (2H,
 40 m), 2,68-2,90 (1H, m), 2,97-3,07 (1H, m), 3,08-3,16 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,16-4,20 (1H, m), 4,34-4,38
 (4H, m), 4,55-4,59 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,81 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,10
 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz)

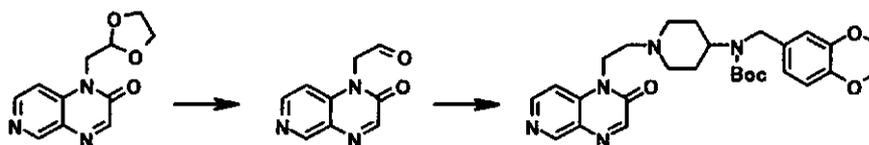
Ejemplo 40



5 A una solución de 0,13 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 2,6 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 75 mg de 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-carbaldehído, 0,26 ml de ácido acético, 0,21 ml de trietilamina y 98 mg de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas 40 minutos. A ello se añadieron agua, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo, y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 11,5 con una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso., a continuación se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 y a ello se añadieron acetato de etilo y 4 mol de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió éter dietílico, y el sólido se eliminó por filtración para obtener 92 mg de 1-(2-(4-((5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ilmetil)amino)piperidin-1-il)-etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido marrón claro.

20 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,87-1,95 (4H, m), 2,01-2,14 (2H, m), 2,51-2,60 (2H, m), 2,92-3,00 (4H, m), 3,19-3,34 (2H, m), 3,59-3,78 (3H, m), 3,97-4,06 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,76-4,79 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,39 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Ejemplo 41

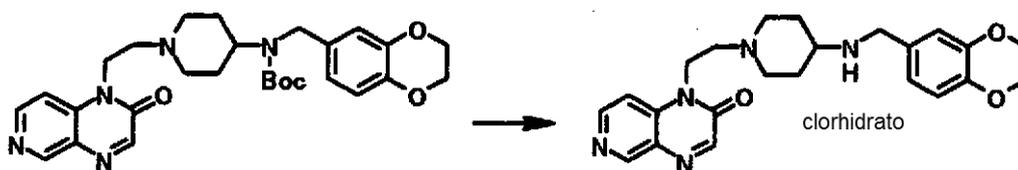


25 (1) A 95 mg de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(3,4-b)naftiridin-2(1H)-ona, se añadieron 4,0 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se dejó durante la noche. A ello se añadieron 4,0 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a 50 - 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cargó con cloroformo y agua, y se ajustó a un pH de 7,0 con una solución de 1 mol/l acuosa de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 40 mg de (2-oxopirido(3,4-b)pirazin-1(2H)-il)acetaldehído como una sustancia oleosa marrón claro.

30 (2) A una suspensión de 40 mg de (2-oxopirido(3,4-b)pirazin-1(2H)-il)acetaldehído en 2 ml de diclorometano se añadió una solución de 74 mg de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)piperidin-4-il)carbamato en 2 ml de diclorometano y 12 ml de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A ello se añadieron 67 mg de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 100:10 a 90:10 para obtener 80 mg de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxopirido(3,4-b)pirazin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo, como una sustancia oleosa marrón claro.

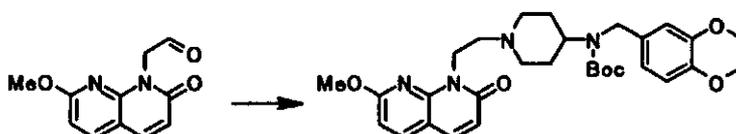
45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,54-1,72 (4H, m), 2,05-2,23 (2H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,91-3,00 (2H, m), 3,95-4,14 (1H, m), 4,20-4,30 (8H, m), 6,64-6,70 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,30 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,08 (1H, s)

Ejemplo 42



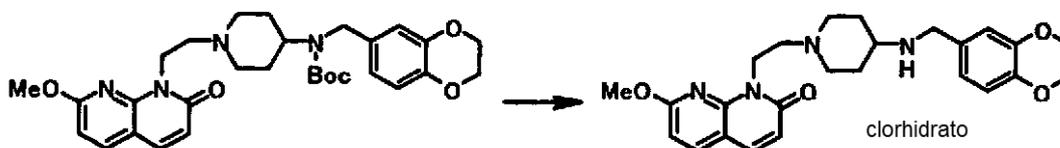
5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo
 1-(2-(4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-
 il)etil)pirido(3,4-b)pirazin-2(1H)-ona clorhidrato a
 partir de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-
 metil)(1-(2-(2-oxopirido(3,4-b)pirazin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato.
 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,83-1,98 (2H, m), 2,34-2,45 (2H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,40-3,56 (3H, m), 3,82-3,90 (2H, m),
 4,10 (2H, s), 4,21 (4H, s), 4,50-4,80 (2H, m), 6,85-6,92 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,40 (1H, s), 8,69 (1H, d, J =
 10 6,8 Hz), 9,16 (1H, s)

Ejemplo 43



15 A una solución de 0,20 g de (7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)acetaldéhid en 20 ml de diclorometano, se
 añadieron 0,32 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y 53 ml de ácido
 acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 0,29 g
 de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 40 minutos. A ello se
 20 añadieron agua, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica
 se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución
 resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y
 el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante
 25 cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 50:1 para obtener 0,50 g de
 (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato
 de
 terc-butilo, como una espuma blanca.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,59-1,72 (4H, m), 2,09-2,25 (2H, m), 2,64-2,72 (2H, m), 3,07-3,14 (2H, m), 3,99
 (3H, s), 4,00-4,15 (1H, m), 4,20-4,34 (6H, m), 4,57-4,63 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,3 Hz),
 6,64-6,69 (1H, m), 6,71-6,73 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz)

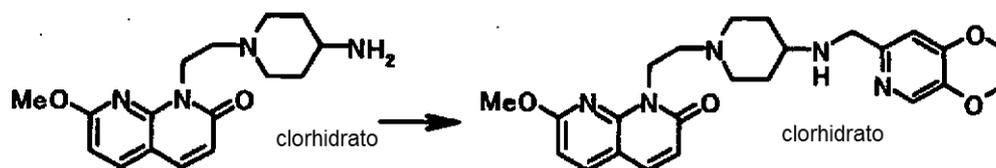
Ejemplo 44



35 A 0,50 g de
 (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato
 de
 terc-butilo se añadieron 15 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó
 a temperatura ambiente durante 43 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo
 resultante se añadió metanol y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Después, al residuo
 40 resultante se añadió acetato de etilo y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,41 g de
 1-(2-(4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-
 il)etil)-7-metoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato
 como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,92-2,08 (2H, m), 2,45-2,58 (2H, m), 3,16-3,31 (2H, m), 3,56-3,72
 (3H, m), 3,96-4,10 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,17-4,28 (2H, m), 4,33 (4H, s), 4,82-4,98 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 9,3 Hz),
 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,95-7,06 (3H, m), 7,96 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,4 Hz)

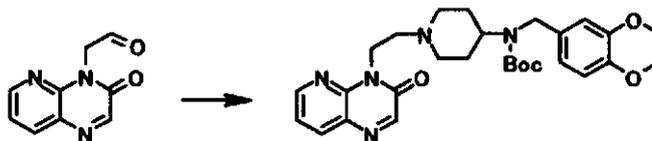
45

Ejemplo 45



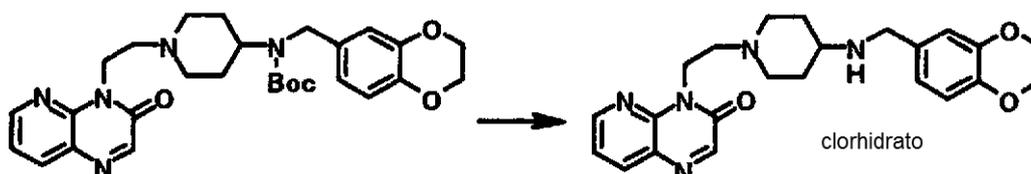
- 5 A una solución de 0,20 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 4 ml de metanol se añadieron 0,21 g de metóxido sódico al 28%, 88 mg de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído, 30 ml de ácido acético y 67 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas 45 minutos. A ello se añadieron 27 mg de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído y 9 ml de ácido acético y la mezcla se agitó durante 1 hora 30 minutos. Después de dejar durante la noche, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron 27 mg de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído y 9 ml de ácido acético. y la mezcla se agitó durante 2 horas 30 minutos. A la mezcla de reacción agua, se añadió una solución de 1 mol/l de hidróxido sódico y cloroformo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 5:1 la sustancia oleosa obtenida de este modo se disolvió en 4 mol/l de cloruro de una solución de hidrógeno/acetato de etilo y metanol, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,18 g de
- 10 (1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido blanco.
- 15 RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,13 (2H, m), 2,52-2,62 (2H, m), 3,21-3,33 (2H, m), 3,64-3,83 (3H, m), 3,98-4,15 (5H, m), 4,49-4,54 (2H, m), 4,59 (2H, s), 4,64-4,68 (2H, m), 4,89-4,94 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,43 (1H, s)
- 20

25 Ejemplo 46



- 30 A 0,13 g de (3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído se añadió una solución de 0,23 g de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 4 ml de diclorometano 38 μl de ácido acético y 0,21 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 100:10 a 90:10 para obtener 0,24 g de
- 35 (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo, como una sustancia oleosa marrón claro.
- 40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,50-1,66 (4H, m), 1,98-2,20 (2H, m), 2,64-2,72 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,95-4,14 (1H, m), 4,18-4,30 (6H, m), 4,54-4,61 (2H, m), 6,63-6,68 (1H, m), 6,69-6,72 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 4,6 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,31 (1H, s), 8,56 (1H, dd, J = 4,6, 1,6 Hz)

45 Ejemplo 47

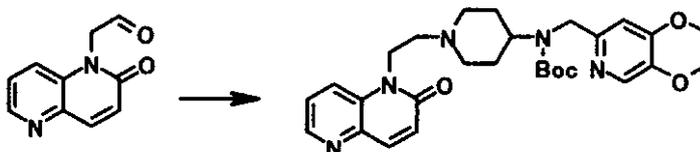


Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 4-(2-(4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)pirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

5 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,90-2,05 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 3,16-3,32 (2H, m), 3,55-3,71 (3H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,33 (4H, s), 4,88-4,93 (2H, m), 6,95-7,04 (3H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,39 (1H, s), 8,71 (1H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz)

Ejemplo 48

10



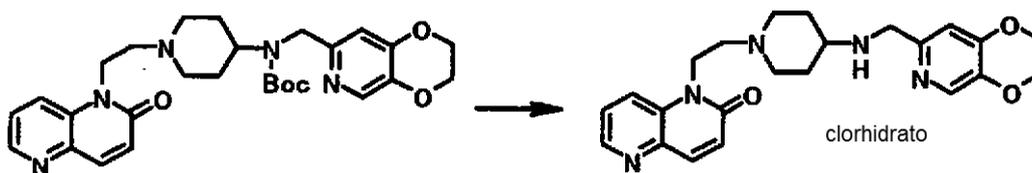
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(2-metil-piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

15

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,34-1,52 (9H, m), 1,60-1,70 (4H, m), 2,08-2,22 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 4,00-4,20 (1H, m), 4,24-4,40 (8H, m), 6,74 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 4,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,53-8,56 (1H, m)

20

Ejemplo 49



25

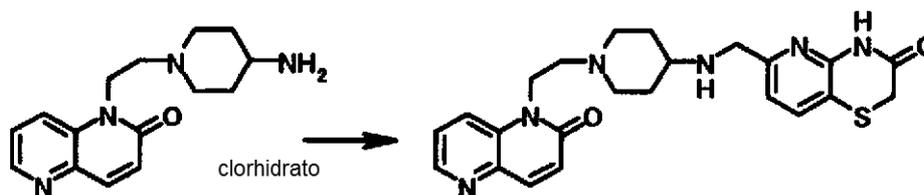
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)-2-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

30

RMN de ^1H ($\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ : 2,02-2,18 (2H, m), 2,36-2,48 (2H, m), 3,12-3,24 (2H, m), 3,30-3,50 (3H, m), 3,72-3,88 (2H, m), 4,36-4,46 (4H, m), 4,53 (2H, s), 4,65-4,73 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,62 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 8,6, 4,6 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 4,6 Hz)

35

Ejemplo 50



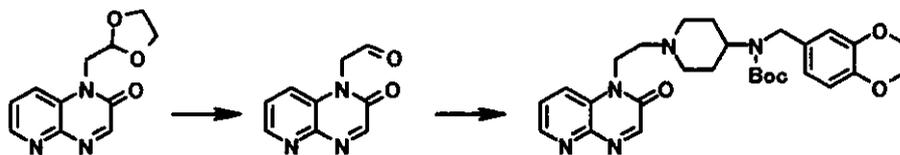
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 6-(((1-(2-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-carbaldehído.

40

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,36-1,50 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,12-2,20 (2H, m), 2,44-2,54 (1H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,79 (2H, s), 4,34-4,39 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,5, 4,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,4 Hz)

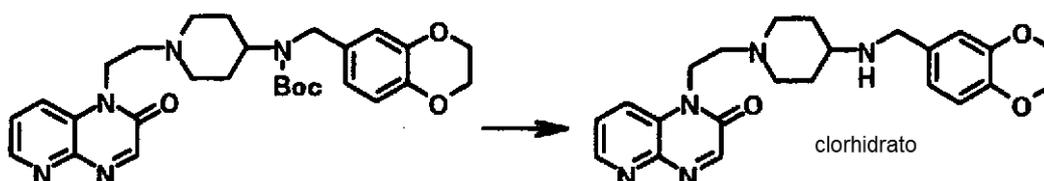
45

Ejemplo 51



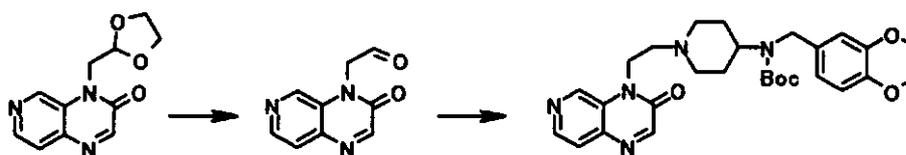
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 41 se obtuvo (2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)acetaldehído a partir de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona. Se obtuvo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil(1-(2-(2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 1,42 (9H, s), 1,53-1,72 (4H, m), 2,02-2,23 (2H, m), 2,49-2,66 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,94-4,13 (1H, m), 4,20-4,35 (8H, m), 6,64-6,80 (3H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,6, 4,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,6, 1,3 Hz), 8,53 (1H, s), 8,66 (1H, dd, J = 4,5, 1,3 Hz)

Ejemplo 52



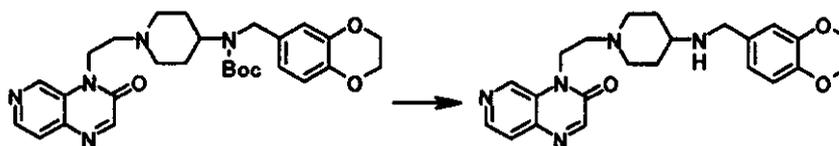
- 15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)pirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ : 1,94-2,12 (2H, m), 2,27-2,40 (2H, m), 3,00-3,86 (7H, m), 4,02-4,13 (2H, m), 4,25 (4H, s), 4,60-4,69 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,00-7,07 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,66-7,79 (1H, m), 8,32-8,38 (1H, m), 8,50 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 4,4 Hz), 9,40-9,60 (2H, ancho), 10,65-10,85 (1H, ancho)

Ejemplo 53



- 30 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 41 se obtuvo (3-oxopirido(3,4-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído a partir de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)pirido(3,4-b)pirazin-3(4H)-ona. Se obtuvo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil(1-(2-(3-oxopirido(3,4-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (3-oxopirido(3,4-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 1,41 (9H, s), 1,53-1,69 (4H, m), 2,06-2,26 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 3,96-4,12 (1H, m), 4,12-4,34 (6H, m), 4,34-4,40 (2H, m), 6,63-6,80 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,45 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,87 (1H, s)

Ejemplo 54

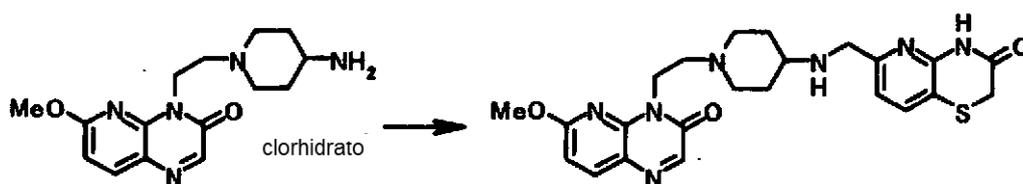


- 40 A una solución de 10 mg de (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)(1-(2-(3-oxopirido(3,4-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 1 ml de diclorometano se añadieron 1,0 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cargó con cloroformo y agua, y se ajustó a un

pH de 0,5 con 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la capa orgánica se separó. A la capa acuosa se añadió cloroformo, y el pH de la capa acuosa se ajustó a pH 12 con 1 mol/l de una solución de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 2 mg de 4-(2-(4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)pirido(3,4-b)pirazin-3(4H)-ona como una sustancia oleosa marrón claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,48 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,13-2,23 (2H, m), 2,50-2,65 (1H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 2,91-3,00 (2H, m), 3,71 (2H, s), 4,24 (4H, s), 4,37-4,44 (2H, m), 6,76-6,86 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,45 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,90 (1H, s)

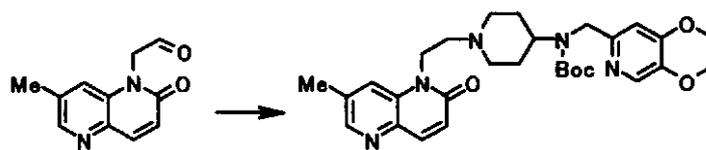
Ejemplo 55



A una suspensión de 0,21 g de 4-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-6-metoxipirido(2,3-b)pirazin3(4H)-ona clorhidrato en 5 ml de metanol se añadieron 0,22 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol 0,11 g de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-carbaldehído, 30 ml de ácido acético y 70 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 Al residuo resultante se añadió éter dietílico y hexano y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,13 g de 6-(((1-(2-(6-metoxi-3-oxopirido-(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)-2H-pirido-(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-ona como un sólido marrón claro.

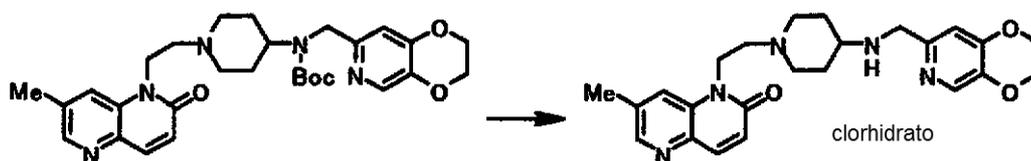
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34-1,47 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 2,12-2,22 (2H, m), 2,46-2,56 (1H, m), 2,71-2,78 (2H, m), 3,00-3,08 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,83 (2H, s), 4,03 (3H, s), 4,54-4,61 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,14 (1H, s), 8,60-8,80 (1H, ancho)

Ejemplo 56



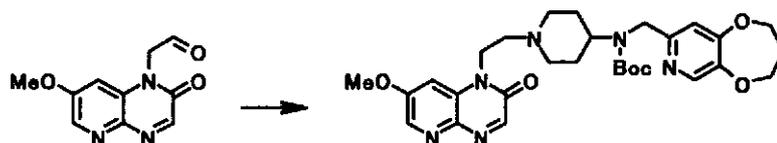
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (7-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(2-metil-piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (9H, s), 1,40-1,72 (4H, m), 2,08-2,25 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,56-2,63 (2H, m), 2,97-3,06 (2H, m), 4,02-4,20 (1H, m), 4,24-4,48 (8H, m), 6,73 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,50-7,54 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,36-8,39 (1H, m)

Ejemplo 57



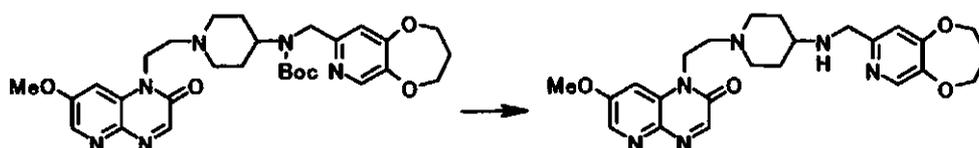
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,02-2,16 (2H, m), 2,51-2,63 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,25-3,37 (2H, m), 3,63-3,69 (2H, m), 3,71-3,82 (1H, m), 3,99-4,08 (2H, m), 4,46-4,51 (2H, m), 4,54 (2H, s), 4,59-4,63 (2H, m), 4,76-4,86 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,48 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,38 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,64 (1H, m)

Ejemplo 58



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (3,4-dihidro-2H(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (7-metoxi-2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)il)acetaldehído y (3,4-dihidro-2H(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil) de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29-1,72 (4H, m), 1,37 (9H, s), 2,06-2,28 (4H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,91-3,01 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,06-4,16 (1H, m), 4,20-4,38 (8H, m), 6,77 (1H, s), 7,15-7,21 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 2,7 Hz)

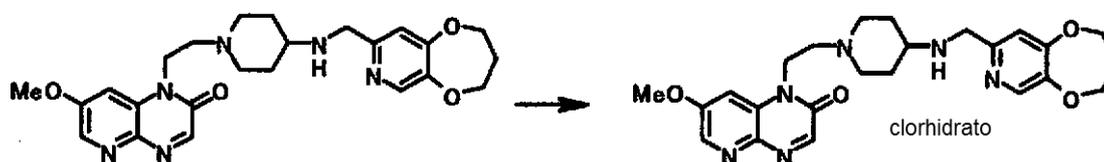
Ejemplo 59



A una solución de 87 mg de (3,4-dihidro-2H(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 2 ml de diclorometano, se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se añadieron cloroformo y agua. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 13,1 con 1 mol/l de una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso. A ello se añadió cloroformo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 54 mg de 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxipirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa marrón amarillenta.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,48 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,13-2,28 (2H, m), 2,25 (2H, quint, J = 5,8 Hz), 2,48-2,59 (1H, m), 2,64-2,70 (2H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,00 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,28-4,36 (2H, m), 4,33 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,85 (1H, s), 7,24-7,28 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 2,7 Hz)

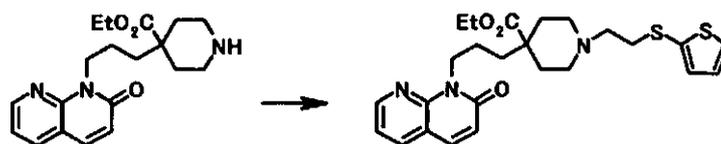
Ejemplo 60



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxipirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxipirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona. RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,97-2,10 (2H, m), 2,31 (2H, quint, J = 5,7 Hz), 2,49-2,57 (2H, m), 3,21-3,31 (2H, m), 3,61-3,71 (3H, m), 3,95-4,04 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,36 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,37 (2H, s), 4,48 (2H, t, J = 5,9 Hz),

4,73-4,87 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,28 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2,6 Hz)

Ejemplo 61

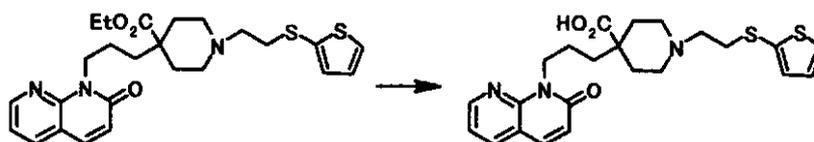


5

A una solución de 0,46 g de (4-(3-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)propil) piperidin-4-il)carboxilato de etilo en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,37 g de carbonato potásico y 0,31 g de 2-((2-bromoetil)tio)fenio y la mezcla se agitó a 50 - 70 °C durante 2 horas 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después, se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 50:1 para obtener 0,39 g de 4-(3-(2-oxo-1,8-

naftiridin-1(2H)-il)propil)-1-(2-(2-tieniltio)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo como una sustancia oleosa amarilla. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42-1,52 (2H, m), 1,60-1,69 (4H, m), 2,00-2,14 (4H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 2,64-2,71 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 4,10 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,42-4,47 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,08-7,10 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 7,6, 4,6 Hz), 7,30-7,33 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,55 (1H, dd, J = 4,6, 1,7 Hz)

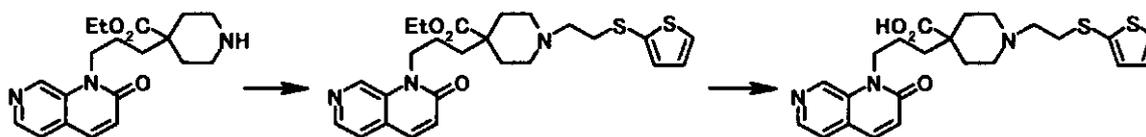
Ejemplo 62



A una solución de 0,30 g de (4-(3-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)propil)(2-tieniltio)piperidin-4-carboxilato de etilo en 5 ml de etanol se añadieron 1,7 ml de una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 7 horas. A ello se añadieron adicionalmente 0,3 ml de una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso y la mezcla se agitó durante 1 hora y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cargó con agua, y se ajustó a un pH de 6,5 con 1 mol/l de ácido clorhídrico. El sólido se retiró por filtración para obtener 0,22 g de ácido (4-(3-(2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il)propil)-1-(2-(2-tieniltio)etil)piperidin-4-carboxílico como un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,24-1,34 (2H, m), 1,45-1,59 (4H, m), 1,86-1,98 (4H, m), 2,42-2,47 (2H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 2,87-2,92 (2H, m), 4,30-4,35 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 5,1, 3,6 Hz), 7,15-7,17 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 7,6, 4,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,16-8,20 (1H, m), 8,63-8,66 (1H, m)

Ejemplo 63



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 61 se obtuvo 4-(3-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)propil)-1-(2-(2-tieniltio)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo a partir de 4-(3-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperidin-4-carboxilato de etilo y 2-(2-bromoetil)tiofenio.

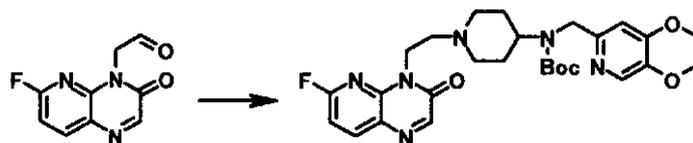
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40-1,80 (6H, m), 2,00-2,18 (4H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,62-2,74 (2H, m), 2,84-2,92 (2H, m), 4,12 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,24-4,31 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 5,3, 3,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 3,6, 1,2 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 5,3, 1,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,74 (1H, s)

Mediante la misma técnica que en Ejemplo 62 se obtuvo 4-(3-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)propil)-1-(2-(2-tieniltio)etil)piperidin-4-carboxílico a partir de 4-(3-(2-oxo-1,7-naftiridin-1(2H)-il)propil)-1-(2-(2-tieniltio)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,22-1,36 (2H, m), 1,48-1,60 (4H, m), 1,86-2,02 (4H, m), 2,40-2,63 (4H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 4,22-4,28 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 5,4, 3,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 3,5, 1,1 Hz), 7,58 (1H,

dd, J = 5,4, 1,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,93 (1H, s)

Ejemplo 64

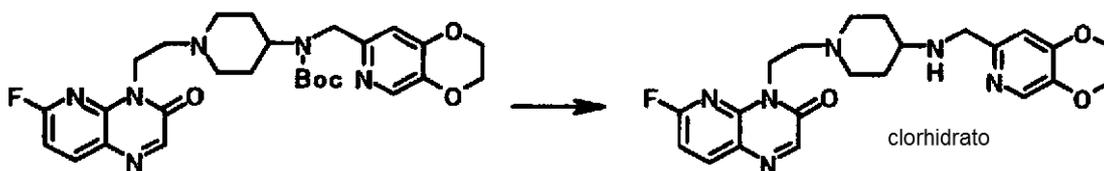


5

Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(6-fluoro-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y

10 (6-fluoro-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30-1,70 (4H, m), 1,38 (9H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,64-2,70 (2H, m), 3,01-3,08 (2H, m), 4,02-4,16 (1H, m), 4,25-4,33 (6H, m), 4,42-4,48 (2H, m), 6,71 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,21-8,27 (2H, m)

15 Ejemplo 65

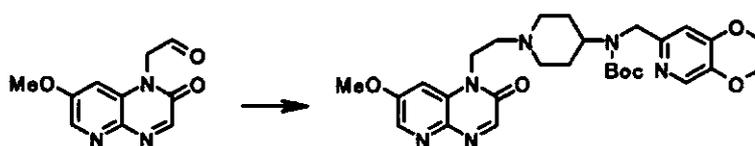


20 A una solución de 90 mg de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(6-fluoro-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 1 ml de metanol se añadieron 15 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se retiró por filtración para obtener 76 mg de 4-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-6-fluoropirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona clorhidrato.

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,97-2,09 (2H, m), 2,28-2,37 (2H, m), 3,00-3,14 (2H, m), 3,26-3,36 (1H, m), 3,39-3,57 (2H, m), 3,80-4,00 (2H, m), 4,19-4,27 (2H, m), 4,33-4,45 (4H, m), 4,55-4,63 (2H, m), 7,25 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,32 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,46-8,51 (1H, m), 9,70-9,90 (2H, ancho), 10,35-10,55 (1H, ancho)

Ejemplo 66

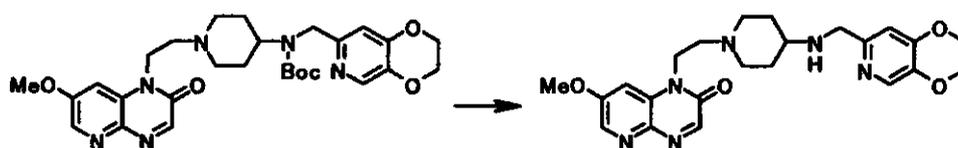
30



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (7-metoxi-2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34-1,70 (4H, m), 1,39 (9H, s), 2,08-2,24 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 2,92-3,00 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,03-4,15 (1H, m), 4,23-4,37 (8H, m), 6,73 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz)

40 Ejemplo 67

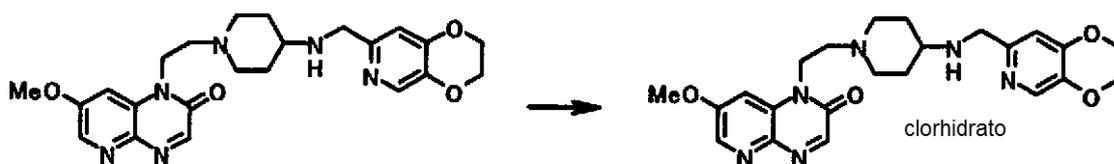


45 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 59 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxipirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona

clorhidrato a partir de
 (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-7-metoxi-2-oxopirido(2,3-b)pirazin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamo
 mato de terc-butilo.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37-1,48 (2H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 2,13-2,23 (2H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 2,64-2,69 (2H, m),
 2,91-2,98 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,00 (3H, s), 4,25-4,35 (6H, m), 6,81 (1H, s), 7,26 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,34
 (1H, s), 8,36 (1H, d, $J = 2,6$ Hz)

Ejemplo 68

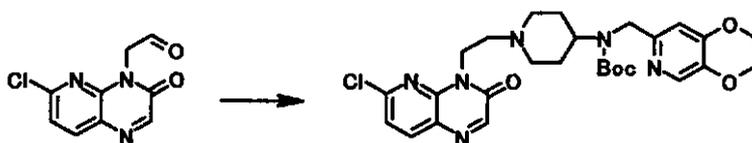


Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxipirido-(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona
 clorhidrato a partir de

15 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxipirido(2,3-b)pirazin-2(1H)-ona.
 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,96-2,10 (2H, m), 2,49-2,57 (2H, m), 3,21-3,32 (2H, m), 3,61-3,72 (3H, m), 3,95-4,04 (2H, m),
 4,06 (3H, s), 4,39 (2H, s), 4,40-4,54 (4H, m), 4,75-4,81 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,48-7,51 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,34 (1H,
 s), 8,41-8,44 (1H, m)

Ejemplo 69

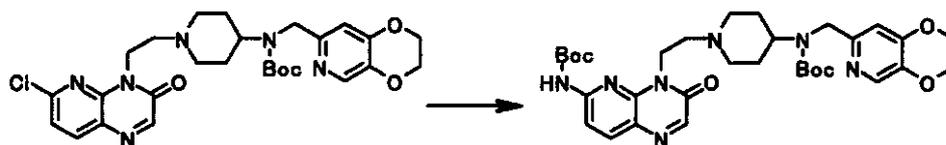
20



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo
 25 (1-(2-(6-cloro-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamo
 ato de terc-butilo a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y
 (6-cloro-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (9H, s), 1,40-1,65 (4H, m), 1,97-2,15 (2H, m), 2,64-2,70 (2H, m), 3,03-3,10 (2H, m),
 4,02-4,14 (1H, m), 4,25-4,34 (6H, m), 4,46-4,52 (2H, m), 6,70 (1H, s), 7,26 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,02 (1H, s), 8,09 (1H, d,
 $J = 8,2$ Hz), 8,28 (1H, s)

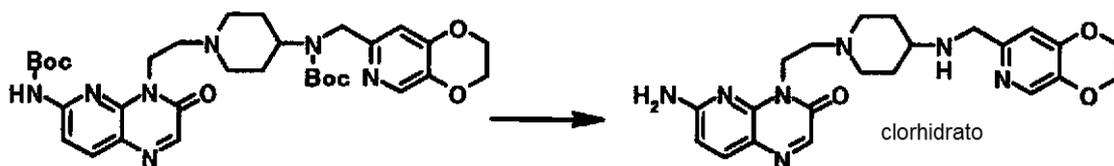
Ejemplo 70



35 A una solución de 0,11 g de
 (1-(2-(6-cloro-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamo
 ato de terc-butilo en 3 ml de dioxano, se añadieron 25 mg de carbamato de terc-butilo y 82 mg de carbonato de cesio.
 A ello se añadieron 2,5 mg de tris(dibencilidenacetato)dipaladio (0) y 3,1 mg de
 40 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 80 - 90 °C durante 2 horas en
 atmósfera de argón. La sustancia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a
 presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando
 un eluyente de cloroformo:metanol = 20:1 para obtener 78 mg de
 (1-(2-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)
 45 piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo, como una sustancia oleosa marrón claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,70 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,56 (9H, s), 2,03-2,19 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 3,00-3,04
 (2H, m), 4,06-4,19 (1H, m), 4,24-4,38 (6H, m), 4,40-4,48 (2H, m), 6,72 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J = 8,8$ Hz),
 8,05 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,15 (1H, s)

Ejemplo 71

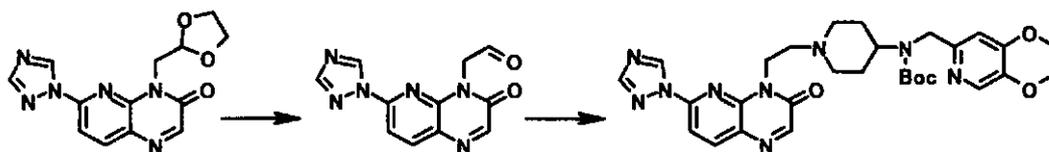


5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 65 se obtuvo 6-amino-4-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)pirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona clorhidrato a partir de (1-(2-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxopirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-

10 7-ilmetil)carbamato de terc-butilo.
RMN de ^1H (DMSO- d_6 - D_2O) δ : 1,85-1,97 (2H, m), 2,32-2,41 (2H, m), 3,04-3,14 (2H, m), 3,33-3,48 (3H, m), 3,92-4,00 (2H, m), 4,26 (2H, s), 4,35-4,46 (4H, m), 4,54-4,60 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, s), 8,30 (1H, s)

Ejemplo 72

15



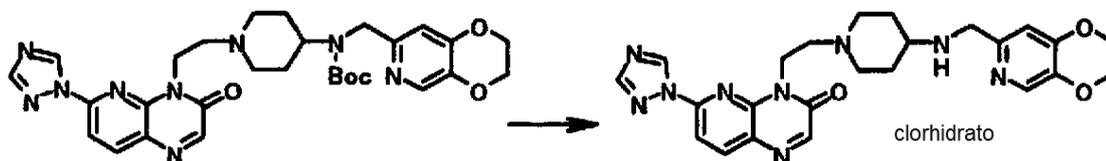
(1) A 98 mg de 4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona se añadieron 3 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas 30 minutos. A ello se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó, y a la capa acuosa se añadió cloruro sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,12 g de (3-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído como un sólido rojo claro.

(2) A una solución de 48 mg de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 2 ml de metanol se añadieron 50 mg de (3-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)acetaldehído, 2,5 ml de diclorometano y 20 ml de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 9,0 mg de cianoborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y agua, la capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 50:1 para obtener 35 mg de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil(1-(2-(3-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una sustancia amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (9H, s), 1,30-1,70 (4H, m), 2,05-2,21 (2H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,00-3,08 (2H, m), 4,04-4,16 (1H, m), 4,25-4,34 (6H, m), 4,52-4,58 (2H, m), 6,70 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,02 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,09 (1H, s)

Ejemplo 73

45

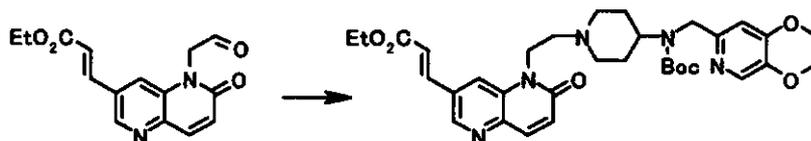


Mediante la misma técnica que en Ejemplo 65 se obtuvo 4-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirido(2,3-b)pirazin-3(4H)-ona clorhidrato a partir de

(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(3-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirido(2,3-b)pirazin-4(3H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,97-2,34 (4H, m), 3,02-3,14 (2H, m), 3,24-3,36 (1H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,80-4,00 (2H, m), 4,19-4,26 (2H, m), 4,30-4,45 (4H, m), 4,80-4,83 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,55-9,80 (2H, ancho), 9,94 (1H, s), 10,95-11,00 (1H, m)

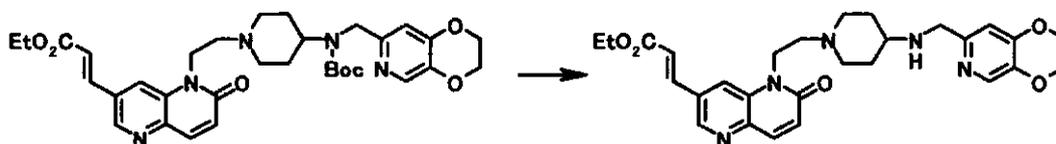
Ejemplo 74



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2E)-3-(5-(2-(4-((tert-butoxycarbonyl)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo a partir de (2E)-3-(6-oxo-5-(2-oxoetil)-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30-1,75 (13H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,10-2,27 (2H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 2,98-3,06 (2H, m), 4,04-4,20 (1H, m), 4,24-4,46 (10H, m), 6,62 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,72-6,74 (1H, ancho), 6,93 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,78 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 1,2 Hz)

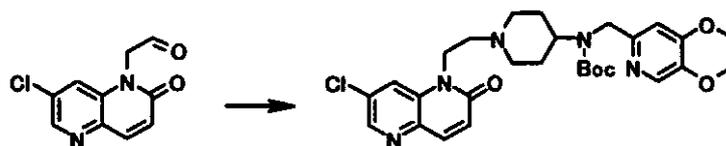
Ejemplo 75



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 54 se obtuvo (2E)-3-(5-(2-(4-((tert-butoxycarbonyl)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo a partir de (2E)-3-(5-(2-(4-((tert-butoxycarbonyl)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)acrilato de etilo.

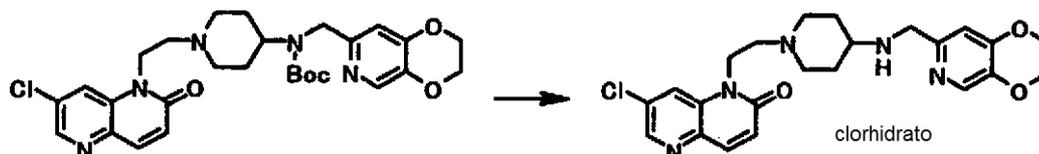
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,54 (2H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,85-2,00 (2H, m), 2,12-2,28 (2H, m), 2,46-2,74 (3H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,24-4,44 (8H, m), 6,65 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,82 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,87-7,92 (1H, ancho), 7,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,10 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 1,7 Hz)

Ejemplo 76



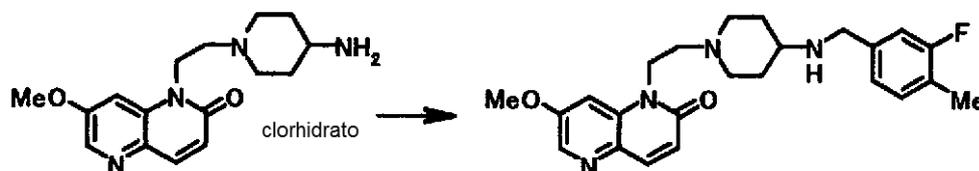
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (1-(2-(7-cloro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo a partir de (7-cloro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,55 (13H, m), 2,08-2,27 (2H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,22-4,50 (8H, m), 6,72 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,78-7,82 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Ejemplo 77



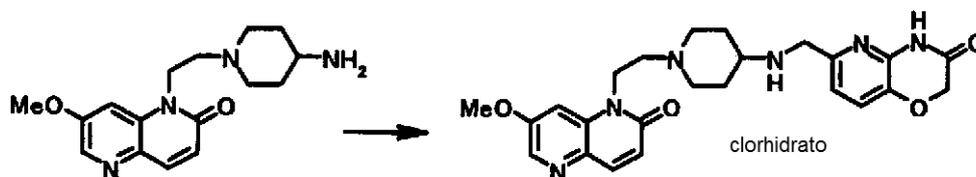
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 7-cloro-1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (1-(2-(7-cloro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,S-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,14 (2H, m), 2,51-2,61 (2H, m), 3,22-3,36 (2H, m), 3,60-3,80 (3H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,45-4,50 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,57-4,62 (2H, m), 4,72-4,82 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,44 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,19-8,22 (1H, m), 8,36 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 1,7 Hz)

Ejemplo 78



A una suspensión de 0,22 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 7 ml de metanol se añadieron 66 mg de cianoborohidruro sódico, 64 ml de 3-fluoro-4-metilbenzaldehído, se añadieron 0,30 ml de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol y 30 ml de ácido acético. y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A ello se añadieron 22 mg de 3-fluoro-4-metilbenzaldehído y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A ello se añadieron 33 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. A ello se añadió cloroformo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 9:1 para obtener 20 mg de 11-(2-(4-((3-fluoro-4-metilbencil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa incolora. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,57 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,13-2,22 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,48-2,56 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,94-3,01 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,33-4,39 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,95-7,01 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz)

Ejemplo 79



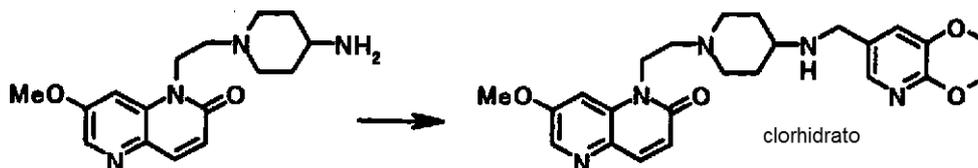
A una solución de 297 mg de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 159 mg de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)oxazin-6-carbaldehído en 4 ml de cloroformo y 1 ml de metanol se añadieron 0,11 ml de ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 299 mg de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60 fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de cloroformo:metanol (mezclando de 5% a 28% de agua amónica)= 87:13 para obtener 275 mg de 1-(2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)oxazin-6-il)metilamino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una espuma amarilla.

A una solución de 260 mg de 1-(2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)oxazin-6-il)metilamino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 4 ml de acetato de etilo y 2 ml de metanol, se añadieron 3 ml de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 304 mg de 1-(2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)oxazin-6-il)metilamino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,03-2,12 (2H, m), 2,37-2,44 (2H, m), 3,08-3,16 (2H, m), 3,27-3,33 (2H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,78-3,82 (2H, m), 4,07 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,70-4,73 (4H, m), 6,72 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,23 (1H, d, J =

8,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,54-9,68 (2H, m), 11,30-11,63 (2H, m)

Ejemplo 80

5



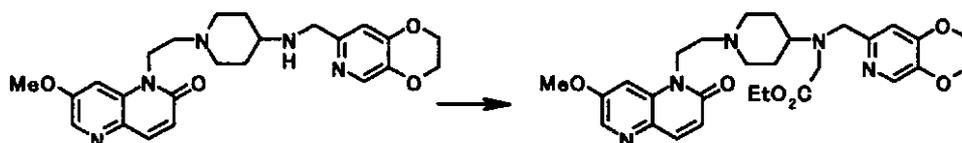
A una solución de 150 mg de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 82 mg de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-b)piridin-7-carbaldehído en 15 ml de cloroformo se añadieron 60 mg de ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 158 mg de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de cloroformo:metanol (mezclando de 5% a 28% de agua amónica)= 10:1 para obtener 103 mg de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-b)piridin-7-il)metilamino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa incolora viscosa.

En una solución de 134 mg de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-b)piridin-7-il)metilamino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 1 ml de metanol y 5 ml de acetato de etilo, se añadieron 2 ml de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración para obtener 159 mg de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)-dioxino(2,3-b)piridin-7-il)metilamino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,02-2,11 (2H, m), 2,35-2,42 (2H, m), 3,07-3,17 (2H, m), 3,24-3,32 (3H, m), 3,75-3,82 (2H, m), 4,07 (3H, s), 4,09-4,19 (2H, m), 4,25-4,31 (2H, m), 4,41-4,44 (2H, m), 4,67-4,74 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,59-9,78 (3H, m), 11,26-11,52 (1H, m)

30

Ejemplo 81

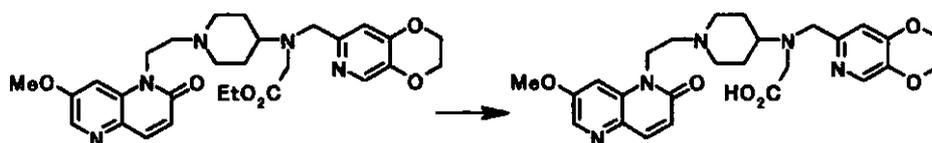


Una solución de 150 mg de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metilamino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 85 mg de bromoacetato en 15 ml de acetonitrilo, se añadieron 100 mg de carbonato potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se agitó a 40 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, a ello se añadieron cloroformo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente con cloroformo:metanol= 20:1 para obtener 90 mg de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metilamino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)acetato de etilo como una sustancia oleosa marrón.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,26 (3H, m), 1,52-1,60 (2H, m), 1,84-1,89 (2H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,65-2,71 (1H, m), 3,01-3,07 (2H, m), 3,40-3,43 (2H, m), 3,84-3,87 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,12-4,17 (2H, m), 4,26-4,29 (2H, m), 4,31-4,37 (4H, m), 6,72-6,75 (1H, m), 7,13-7,15 (1H, m), 7,19-7,21 (1H, m), 7,82-7,85 (1H, m), 8,05-8,07 (1H, m), 8,27-8,29 (1H, m)

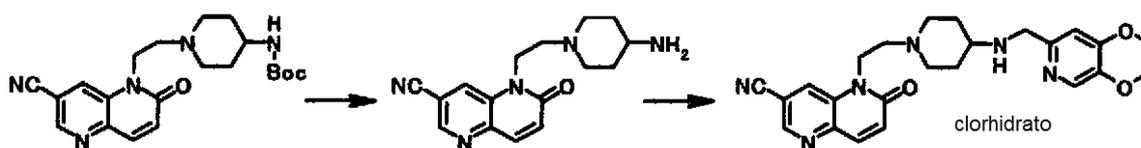
50

Ejemplo 82



- 5 Una solución de 90 mg de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)acetato de etilo en 1 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,2 ml de una solución al 10% de hidróxido sódico acuoso, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/l de una solución de ácido clorhídrico acuoso y se neutralizó y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante una resina; HP-20, fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation y un eluyente de acetona para obtener 54 mg de ácido ((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)acético como un sólido amarillo claro.
- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,26-1,34 (2H, m), 1,66-1,71 (2H, m), 1,74-1,78 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,94-3,01 (3H, m), 3,58-3,62 (2H, m), 3,66-3,69 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,25-4,28 (2H, m), 4,31-4,35 (4H, m), 6,65 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,08 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,96 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz)
- 15

Ejemplo 83



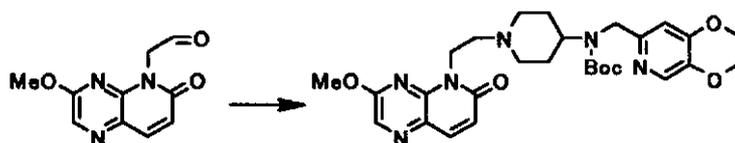
- 20 A una solución de 75 mg de 1-(2-(7-ciano-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 5 ml de acetato de etilo, se añadieron 7 ml de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y, a continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Chromatorex-NH fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., y un eluyente de cloroformo para obtener 34 mg de (1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-ciano-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro.
- 25

- 30 A una solución de 32 mg de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-ciano-(1,5-naftiridin)-2(1H)-ona y 16 mg de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído en 5 ml de cloroformo se añadieron 9 ml de ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadieron 34 mg de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó durante 9 horas. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Chromatorex-NH fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., y un eluyente de cloroformo para obtener 39 mg de (1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-ciano-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro.
- 35

- 40 A una solución de 36 mg de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-ciano-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 5 ml de ácido acético se añadieron 0,5 ml de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y 5 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 44 mg de (1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-ciano-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido blanco.
- 45

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 2,03-2,09 (2H, m), 2,33-2,38 (2H, m), 3,07-3,15 (2H, m), 3,28-3,36 (SH, m), 3,76-3,81 (2H, m), 4,21-4,24 (2H, m), 4,34-4,36 (2H, m), 4,40-4,43 (2H, m), 4,62-4,66 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,26 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,23 (1H, s), 8,84-8,85 (1H, m), 8,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,65-9,70 (2H, m), 10,74-10,78 (1H, m)

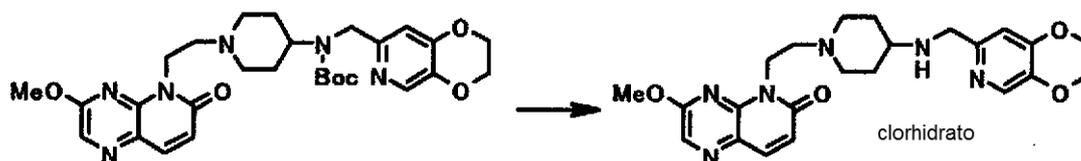
Ejemplo 84



- 5 A una solución de 0,12 g de (3-metoxi-6-oxopirido(2,3-b)pirazin-5(6H)-il)acetaldehído en 5 ml de cloruro de metileno se añadieron 0,18 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo 26 ml de ácido acético y 0,12 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo. la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 20:1 para obtener 0,32 g de
- 10 (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(3-metoxi-6-oxopirido(2,3-b)pirazin-5(6H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora.
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27-1,72 (2001). m), 2,01-2,23 (2H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 3,01-3,11 (2H, m), 3,98-4,18 (1H, m), 4,03 (3H, s), 4,19-4,39 (6H, m), 4,46-4,56 (2H, m), 6,71 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,04 (1H, s), 8,10 (1H, s)

Ejemplo 85

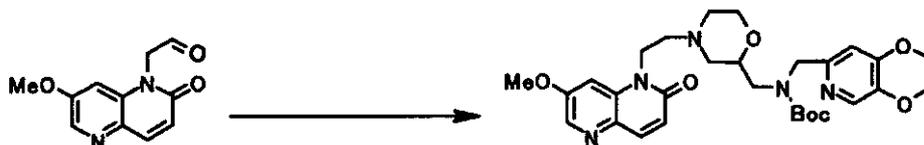
20



- 25 A 0,32 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(3-metoxi-6-oxopirido(2,3-b)pirazin-5(6H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo se añadieron 15 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadieron 5 ml de acetato de etilo y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,24 g de
- 30 (5-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona)clorhidrato como un sólido amarillo.
- RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,98-2,13 (2H, m), 2,50-2,59 (2H, m), 3,19 - 3,35 (2H, m), 3,64-3,77 (3H, m), 3,97-4,09 (2H, m), 4,13 (3H, s), 4,45-4,52 (4H, m), 4,55-4,61 (2H, m), 4,90-4,94 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,40 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,33 (1H, s)

Ejemplo 86

35



- 40 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(4-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)morfolin-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(morfolin-2-ilmetil)carbamato y (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído.
- 45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,55 (9H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,23-2,33 (1H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,75-2,88 (2H, m), 3,17-3,50 (2H, m), 3,53-3,62 (1H, m), 3,65-3,79 (1H, m), 3,82-3,89 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,22-4,46 (7H, m), 4,52-4,68 (1H, m), 6,69-6,77 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,26-8,31 (1H, m)

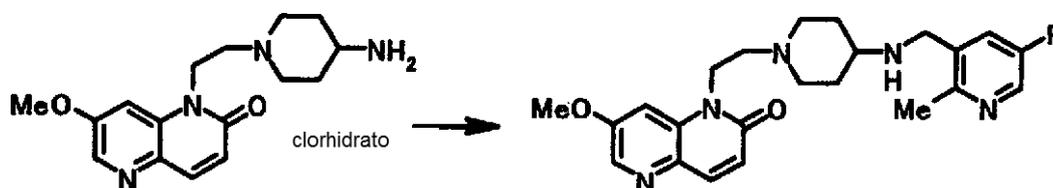
Ejemplo 87



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 1-(2-(2-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)morfolin-4-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(4-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)morfolin-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 3,11-3,20 (1H, m), 3,27-3,39 (2H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 3,65-3,74 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 3,87-3,97 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,21-4,32 (2H, m), 4,44-4,51 (4H, m), 4,56-4,61 (2H, m), 4,70-4,83 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,49-7,53 (1H, m), 8,07 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,35 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 2,2$ Hz)

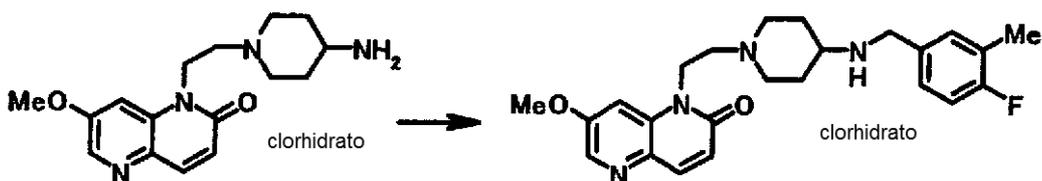
Ejemplo 88



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 78 se obtuvo 1-(2-(4-((5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-fluoro-2-metilnicotinaldehído

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39-1,51 (2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,17-2,28 (2H, m), 2,44-2,61 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,63-2,71 (2H, m), 2,96-3,05 (2H, m), 3,79 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,33-4,42 (2H, m), 6,75 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,47 (1H, dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 2,2$ Hz)

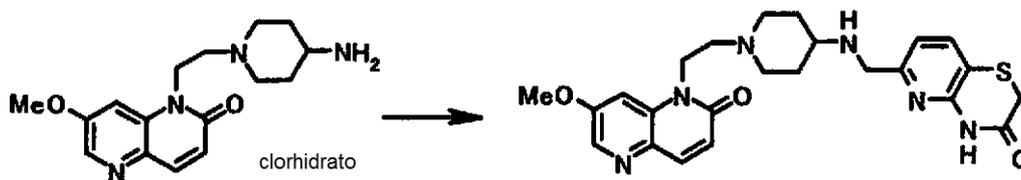
Ejemplo 89



A una suspensión de 0,10 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 7 ml de metanol se añadieron 31 mg de cianoborohidruro sódico, 44 μl de 4-fluoro-3-metilbenzaldehído, 39 ml de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol y 42 μl de ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 15 minutos. A ello se añadieron 44 μl de 4-fluoro-3-metilbenzaldehído y 31 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. A ello se añadieron adicionalmente 44 μl de 4-fluoro-3-metilbenzaldehído y 31 mg de cianoborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 El residuo resultante se disolvió en 2 ml de acetato de etilo, y se añadieron 1 ml de una solución de 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió acetato de etilo y el sólido se eliminó por filtración para obtener 54 mg de 1-(2-(4-((4-fluoro-3-metilbencil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.

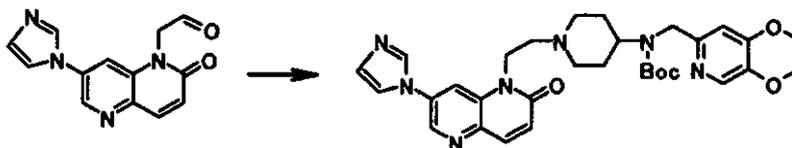
RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,95-2,09 (2H, m), 2,28 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 2,47-2,56 (2H, m), 3,16-3,26 (2H, m), 3,55-3,64 (3H, m), 3,92-4,00 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,27 (2H, s), 4,70-4,90 (2H, m), 6,87 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,12-7,18 (1H, m), 7,28-7,39 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,3$ Hz)

Ejemplo 90



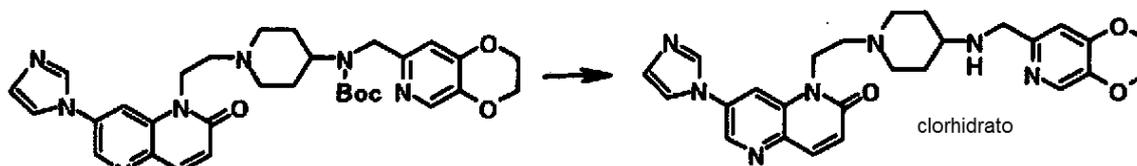
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 6-(((1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-3(4H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-carbaldehído.
 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,53 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,14-2,24 (2H, m), 2,47-2,58 (1H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,33-4,41 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,13-8,23 (1H, ancho), 8,28 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo 91



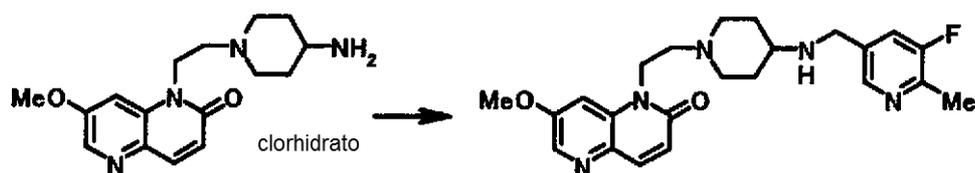
- 15
 20 A una solución de 0,12 g de (7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 1 ml de diclorometano se añadió una solución de 0,14 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 1,4 ml de diclorometano y 23 ml de ácido acético y 0,13 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 40 minutos. La mezcla de reacción se cargó con cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y el pH se ajustó a pH 8,6, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 19:1 a 93:7
 25 para obtener 0,12 g de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil(1-(2-(7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo claro.
 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32-1,72 (13H, m), 2,10-2,27 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,94-3,03 (2H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,24-4,40 (8H, m), 6,72 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,32 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 1,9 Hz)

Ejemplo 92



- 35
 40 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 4 se obtuvo 1-(2-(4-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-(1H-imidazol-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.
 45 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,90-2,15 (2H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 3,24-3,36 (2H, m), 3,66-3,80 (3H, m), 4,00-4,09 (2H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 4,50-4,54 (2H, m), 4,57-4,88 (4H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,45 (1H, s), 7,77 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,09 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,36 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,46 (1H, t, J = 1,4 Hz)

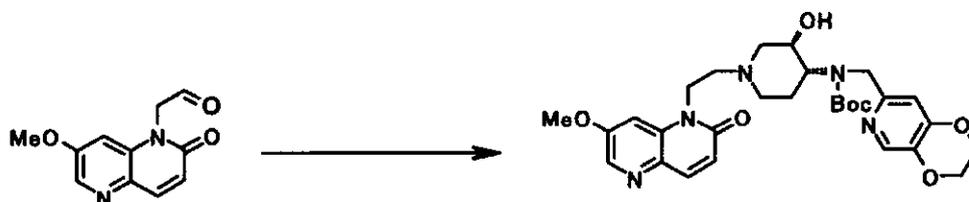
Ejemplo 93



5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 78 se obtuvo 1-(2-(4-(((5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-fluoro-2-metilnicotinaldehído

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,47 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,14-2,24 (2H, m), 2,47-2,56 (1H, m), 2,51 (3H, d, $J = 2,9$ Hz), 2,62-2,68 (2H, m), 2,94-3,02 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,33-4,40 (2H, m), 6,74 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 9,9, 1,4$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,23 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 2,3$ Hz)

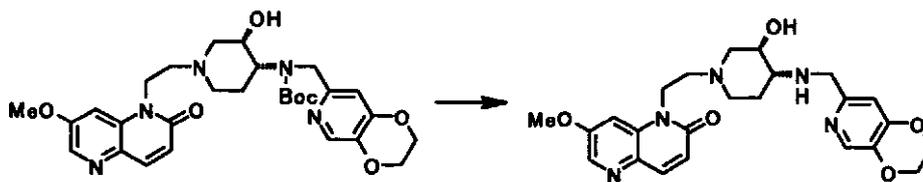
Ejemplo 94



15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)((SR,4R)-S-hidroxi-1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)((3R,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído.

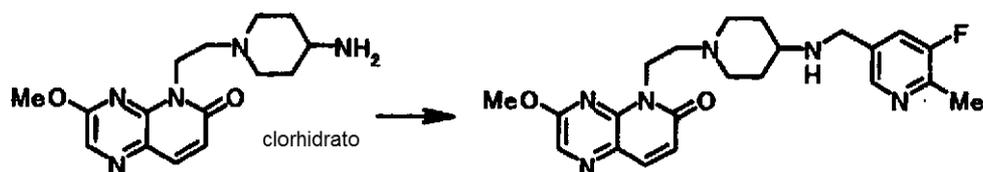
20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22-1,42 (9H, m), 1,55-1,85 (3H, m), 2,18-2,36 (2H, m), 2,67-2,79 (2H, m), 2,98-3,07 (1H, m), 3,26-3,36 (1H, m), 3,62-3,73 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,00-4,52 (8H, m), 6,70-6,84 (2H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,81-8,05 (2H, m), 8,24-8,32 (1H, m)

Ejemplo 95



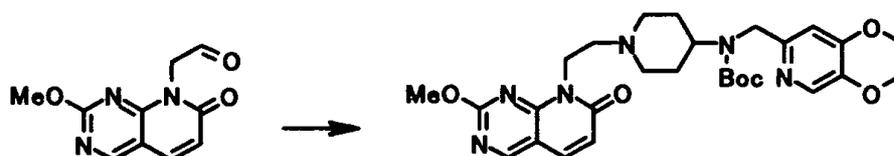
30 A una solución de 75 mg de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)((3R,4R)-3-hidroxi-1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 3 ml de etanol se añadieron 3,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno/etanol a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se retiró por filtración. Al sólido se añadieron cloroformo y agua y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se cargó con cloroformo y se ajustó a un pH de 12 con una solución de 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 45 mg de (1-(2-(((3R,4R)-4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)-S-hidroxi-1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,47 (1H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,07-2,23 (2H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,65-2,73 (2H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,72-3,84 (1H, m), 3,92-4,01 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,25-4,42 (6H, m), 6,73 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,76 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,09 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 2,4$ Hz)

Ejemplo 96



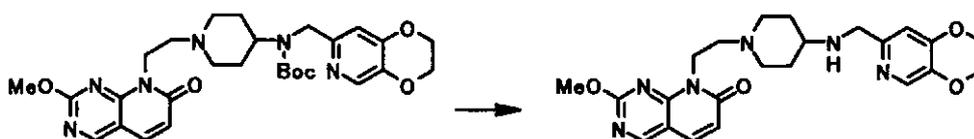
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 78 se obtuvo 5-(2-(4-(((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona a partir de 5-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona clorhidrato y 5-fluoro-6-metilnicotinaldehído.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,31-1,43 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,12-2,22 (2H, m), 2,44-2,55 (1H, m), 2,50 (3H, d, $J = 2,7$ Hz), 2,67-2,74 (2H, m), 2,99-3,08 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,06 (3H, s), 4,55-4,62 (2H, m), 6,76 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,11 (1H, s), 8,22 (1H, s)

Ejemplo 97



- 15 A una solución de 0,33 g de (2-metoxi-7-oxopirido(2,3-d)pirimidin-8(7H)-il)acetaldehído en 15 ml de diclorometano se añadió una solución de 0,53 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 5,3 ml de diclorometano y 87 ml de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 0,40 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó durante 2 horas 30 minutos. Después de dejar durante la noche, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 50:1 a 10:1 para obtener 0,55 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)7-ilmetil)(1-(2-(2-metoxi-7-oxopirido(2,3-d)pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una espuma amarillo claro.
 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25-1,69 (13H, 2,01-2,23 (2H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,63-3,84 (1H, m), 4,06 (3H, s), 4,22-4,43 (6H, m), 4,45-4,53 (2H, m), 6,57 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 6,71 (1H, s), 7,60 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,64 (1H, s)

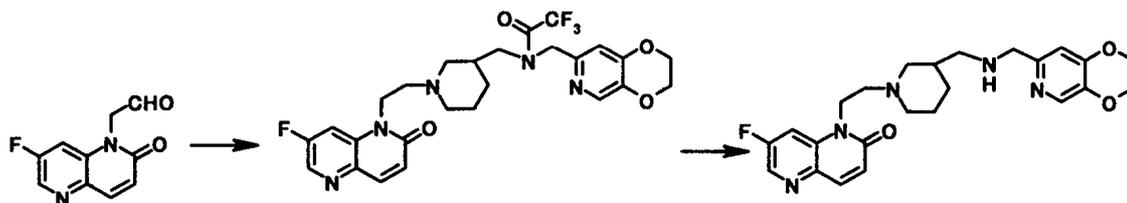
Ejemplo 98



- 35 A una solución de 0,54 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(2-metoxi-7-oxopirido(2,3-d)pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 15 ml de diclorometano se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución de 2 mol/l en enfriamiento con hielo para ajustar el pH a un pH 13 se añadió diclorometano, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 0,34 g de 8-(2-(4-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-2-metoxipirido(2,3-d)pirimidin-7(8H)-ona como una sustancia oleosa amarilla.
 40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,31-1,43 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,08-2,19 (2H, m), 2,41-2,55 (1H, m), 2,64-2,72 (2H, m), 2,97-3,06 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,07 (3H, s), 4,23-4,34 (4H, m), 4,50-4,58 (2H, m), 6,56 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,80 (1H, s),

7,59 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,08 (1H, s), 8,63 (1H, s)

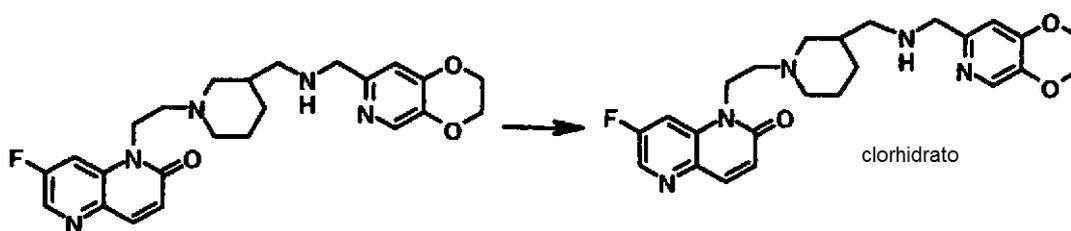
Ejemplo 99



A una solución de 0,15 g de N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(piperidin-3-ilmetil)acetamida en 2 ml de diclorometano se añadieron 85 mg de (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H-il)acetaldehído y 24 ml de ácido acético, posteriormente, se añadieron 0,13 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloroformo, y a ello se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico en enfriamiento con hielo y el pH se ajustó a un pH de 8,0. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,21 g de N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H-il)etil)piperidin-3-ilmetil)acetamida como un sólido amarillo. A e 0,21 g de N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H-il)etil)piperidin-3-ilmetil)acetamida se añadieron 3 ml de metanol y 0,7 ml de agua, y a ello se añadieron 62 mg de carbonato potásico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 15 minutos, y después se agitó a 40 - 50 °C durante 1 hora, y se agitó a 50 - 60 °C durante 1 hora 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadieron cloroformo y agua, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando elución por gradiente con hexano:acetato de etilo= 92:8 a 88:12 para obtener 0,18 g de 1-(2-(3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H-il)ona como una sustancia oleosa amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,90-1,10 (1H, m), 1,45-1,92 (5H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,46-2,52 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,25-4,35 (6H, m), 6,81 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 10,4, 2,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,10 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz)

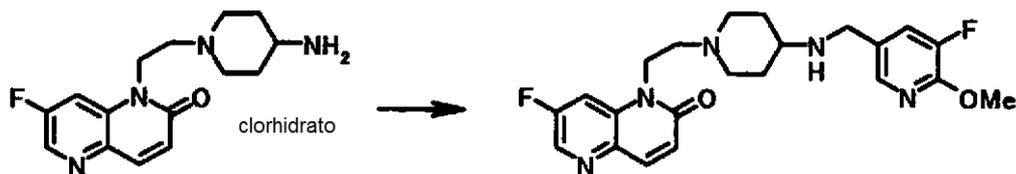
Ejemplo 100



A una solución de 0,14 g de 1-(2-(3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H-il)ona en 4 ml de acetato de etilo se añadieron 1 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,10 g de 1-(2-(3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H-il)ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,31-1,48 (1H, m), 1,76-1,90 (1H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 2,32-2,44 (1H, m), 2,86-3,26 (4H, m), 3,56-4,00 (4H, m), 4,38-4,46 (4H, m), 4,52-4,56 (2H, m), 4,74-4,84 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,33 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J = 10,4, 2,1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 10,2 Hz), 8,29 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,1 Hz)

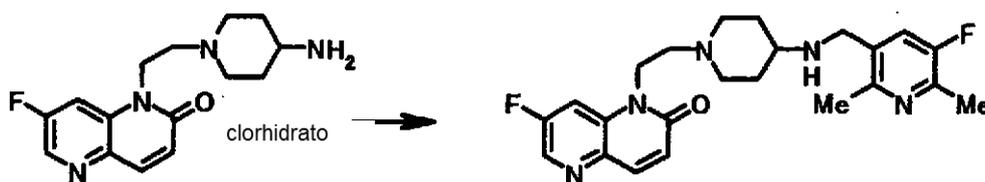
Ejemplo 101



5 A una suspensión de 0,10 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 2 ml de metanol se añadieron 0,15 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, 39 mg de (5-fluoro-6-metoxi)nicotinaldehído y 14 μ l de ácido acético. A ello se añadieron 31 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de dejar durante la noche, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. se añadieron 31 mg de cianoborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora 40 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 95:5 a 92:8 para obtener 43 mg de 7-fluoro-1-(2-(4-(((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32-1,46 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,13-2,22 (2H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,91-2,99 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,01 (3H, m), 4,28-4,34 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz), 7,50-7,55 (1H, m), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,42 (1H, d, 2,4 Hz)

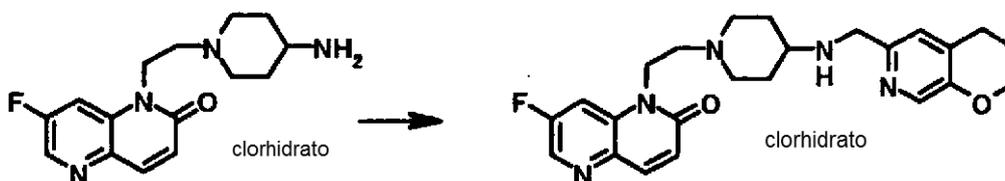
Ejemplo 102



25 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 78 se obtuvo 7-fluoro-1-(2-(4-(((5-fluoro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-fluoro-2,6-dimetilnicotinaldehído.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,48 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 2,42-2,59 (7H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 2,92-3,01 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,29-4,37 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 10,2, 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,2 Hz)

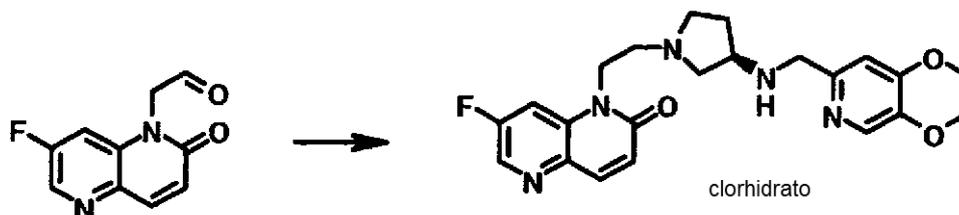
Ejemplo 103



35 A una suspensión de 0,10 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 61 mg de 3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-carbaldehído en 2,5 ml de metanol se añadieron 62 mg de cianoborohidruro sódico, se añadieron 0,14 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol y 86 ml de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 50 minutos. A ello se añadió acetato de etilo, una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y una solución de 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 El residuo resultante se disolvió en 1 ml de metanol y 1 ml de acetato de etilo, y se añadieron 0,5 ml de una solución de 4 mol de

cloruro de hidrógeno/acetato de etilo a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,11 g de (1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,12 (4H, m), 2,50-2,59 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,22-3,32 (2H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,63 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,95-4,06 (2H, m), 4,33-4,36 (2H, m), 4,44 (2H, s), 4,72-4,92 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,52 (1H, s), 7,95 (1H, dd, J = 10,3, 2,1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,20 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,1 Hz)

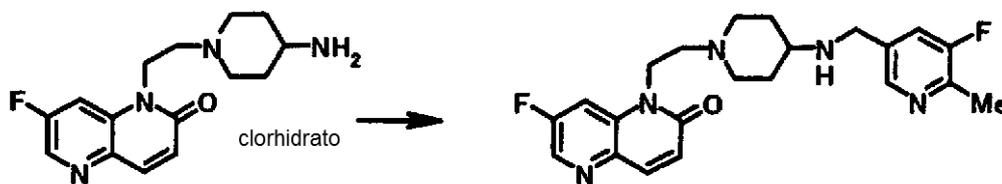
Ejemplo 104



A una solución de 62 mg de (3S)-N-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)pirrolidin-3-amina clorhidrato en 3 ml de metanol se añadieron 0,10 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, 37 mg de (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído, 60 ml de ácido acético, 0,12 g de tamices moleculares 3A y 11 mg de cianoborohidruro sódico a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 30:1 y a ello se añadieron acetato de etilo y una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y el sólido se eliminó por filtración para obtener 33 mg de (1-(2-((3S)-3-((2,3-dihidro(1,4-dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo

RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,16-2,34 (1H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 3,35-3,95 (6H, m), 4,16-4,26 (1H, m), 4,45-4,85 (8H, m), 6,98 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,47 (1H, s), 7,94-7,98 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,36 (1H, s), 8,56 (1H, s)

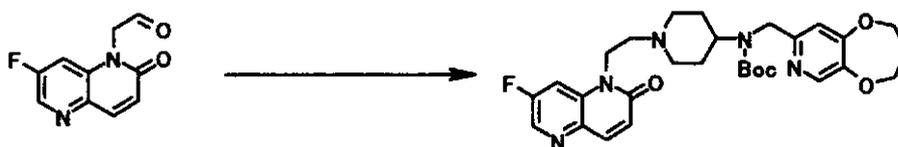
Ejemplo 105



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 78 se obtuvo 7-fluoro-1-(2-(4-((5-fluoro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-fluoro-2,6-dimetilnicotinaldehído.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33-1,45 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,14-2,23 (2H, m), 2,46-2,55 (1H, m), 2,51 (3H, d, J = 2,7 Hz), 2,61-2,68 (2H, m), 2,91-3,00 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,28-4,35 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 10,2, 2,3 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,23 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2,3 Hz)

Ejemplo 106

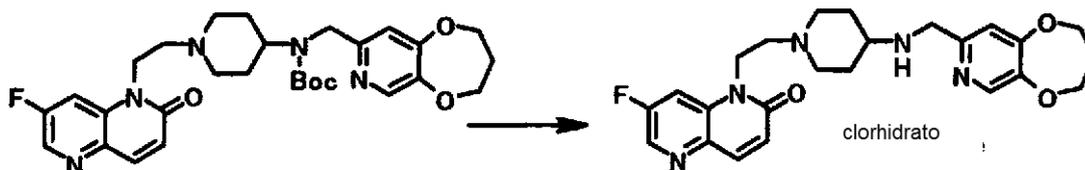


Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepino(2,S-c)piridin-8-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carba

mato de terc-butilo a partir de (3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepino(2,S-c)piridin-8-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28-1,74 (2001). m), 2,07-2,30 (4H, m), 2,57-2,65 (2H, m), 2,94-3,03 (2H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 4,20-4,40 (8H, m), 6,77 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 10,4, 2,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,14 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,3 Hz)

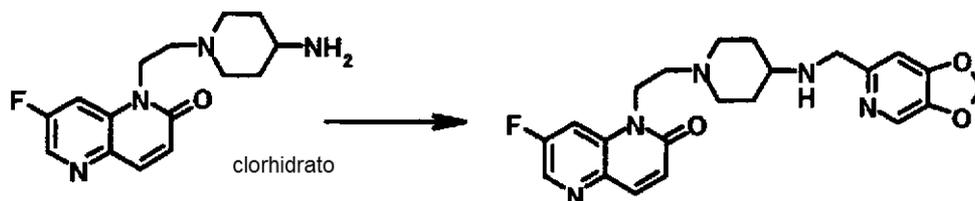
Ejemplo 107



10 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

15 RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,15 (2H, m), 2,37 (2H, quint, J = 5,9 Hz), 2,51-2,60 (2H, m), 3,19 - 3,35 (2H, m), 3,60-3,78 (3H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,42 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,48 (2H, s), 4,60 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,71-4,87 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,37 (1H, s), 7,96 (1H, dd, J = 10,1, 2,1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,37 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,1 Hz)

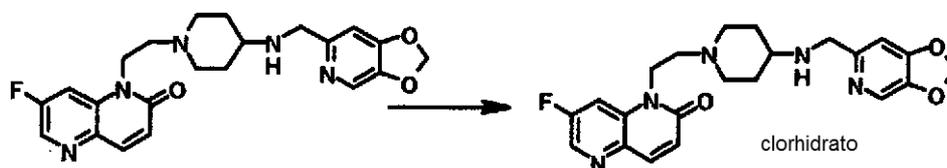
20 Ejemplo 108



25 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 11-(2-(4-(((1,3)dioxolo(4,5-c)piridin-6-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 1,3-(1,3)dioxolo(4,5-c)piridin-6-carbaldehído.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,50 (2H, m), 1,80-1,97 (2H, m), 2,13-2,24 (2H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,91-3,00 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,28-4,36 (2H, m), 6,03 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,88 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 10,2, 2,1 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,8, 0,5 Hz), 8,00 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,1 Hz)

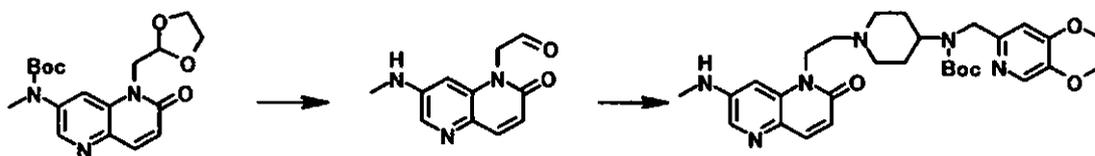
Ejemplo 109



35 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-(((1,3)dioxolo(4,5-c)piridin-6-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-(((1,3)dioxolo(4,5-c)piridin-6-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

40 RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,14 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,60-3,78 (3H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,48 (2H, s), 4,70-4,88 (2H, m), 6,34 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,32 (1H, s), 7,93-7,99 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,16 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo 110

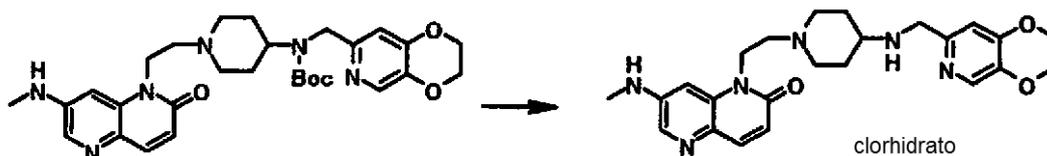


5 A 0,12 g de ((5-(1,3-dioxolan-2-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo se añadieron 2 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de dejar durante la noche, se añadieron 2 ml de una solución al 80% de ácido trifluoroacético acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. y se agitó a 40 - 50 °C durante 35 minutos. La mezcla de reacción se cargó con una solución al 20% de hidróxido sódico acuoso y cloroformo y el pH se ajustó a un pH de 6,3. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Además, manteniendo la capa acuosa aproximadamente neutra, la capa acuosa se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo : metanol (5:95). La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 76 mg de (7-(metilamino)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído como un sólido amarillo.

15 A 76 mg de (7-(metilamino)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído se añadió una solución de 0,11 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 2,5 ml de diclorometano y 19 ml de ácido acético. y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 0,10 g de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas 20 minutos. A ello se añadió cloroformo y la mezcla de reacción se ajustó a un pH de 8,3 con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 19:1 para obtener 55 mg de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-(metilamino)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una sustancia amarillo claro.

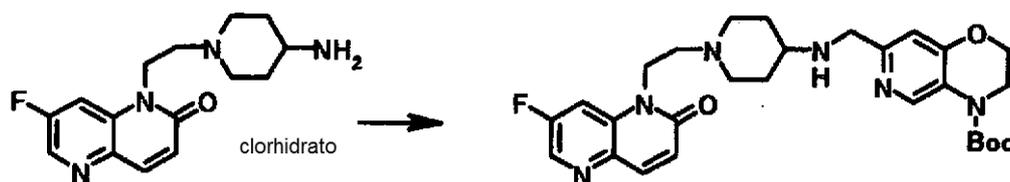
25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34-1,73 (13H, m), 2,10-2,26 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,96 (3H, d, J = 5,1 Hz), 2,98-3,05 (2H, m), 4,03-4,17 (1H, m), 4,25-4,45 (8H, m), 6,57 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,70-6,76 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s)

Ejemplo 111



35 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 4 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-(metilamino)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-(metilamino)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,96-2,12 (2H, m), 2,48-2,57 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,20-3,32 (2H, m), 3,60-3,72 (3H, m), 3,95-4,04 (2H, m), 4,37-4,44 (4H, m), 4,47-4,52 (2H, m), 4,77-4,83 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,05-7,08 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,24 (1H, s)

Ejemplo 112

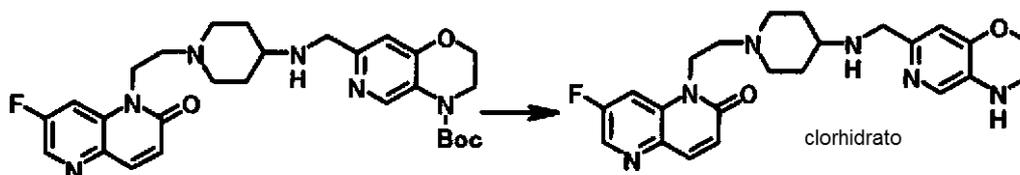


45

Mediante la misma técnica que en Ejemplo 78 se obtuvo 7-(((1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)-2,3-dihidro-4H-pirido(4,3-b)(1,4)oxazin-4-carboxilato de terc-butilo a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y

7-formil-2,3-dihidro-4H-pirido(4,3-b)(1,4)oxazin-4-carboxilato de terc-butilo..
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,49 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,87-1,95 (2H, m), 2,13-2,23 (2H, m), 2,48-2,57 (1H, m), 2,61-2,66 (2H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,84-3,87 (2H, m), 4,28-4,34 (4H, m), 6,82 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 10,5, 2,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,79-8,87 (1H, m)

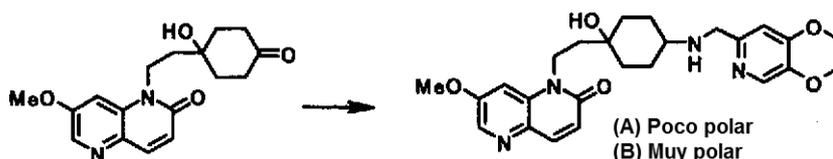
Ejemplo 113



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 1-(2-(4-(((3,4-dihidro-2H-pirido(4,3-b)(1,4)oxazin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 7-(((1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)-2,3-dihidro-4H-pirido(4,3-b)(1,4)oxazin-4-carboxilato de terc-butilo.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,12 (2H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 3,23-3,36 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,64 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,68-3,78 (1H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,48-4,54 (4H, m), 4,66-4,92 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,30-7,36 (1H, m), 7,92-7,98 (1H, m), 8,01 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,57 (1H, s)

Ejemplo 153

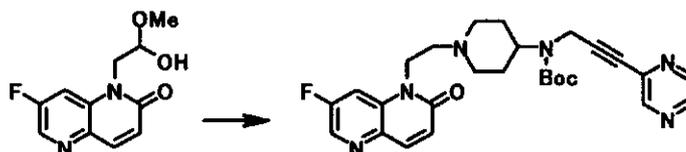


A una solución de 40 mg de 1-(2-(1-hidroxi-4-oxociclohexil)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 5 ml de diclorometano se añadieron 25 mg de ácido 1-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metanamina y 11 ml de ácido acético a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 horas. después, a la mezcla de reacción se añadieron 27 mg de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y agua, la capa orgánica se separó, y se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 30:1 para obtener 10 mg de (A) 1-(2-(4-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)-1-hidroxiciclohexil)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro y 9 mg de (B) 1-(2-(4-(((2,S-dihidro(1,4)dioxino(2,S-c)piridin-7-ilmetil)amino)-1-hidroxiciclohexil)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro.

(A) RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,55 (4H, m), 1,80-2,20 (6H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 3,77 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,25-4,46 (6H, m), 6,75 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,80 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,10 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 2,4 Hz)

(B) RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,60 (4H, m), 1,70-1,90 (6H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,96 (3H, s), 4,26-4,44 (6H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,82 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,11 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz)

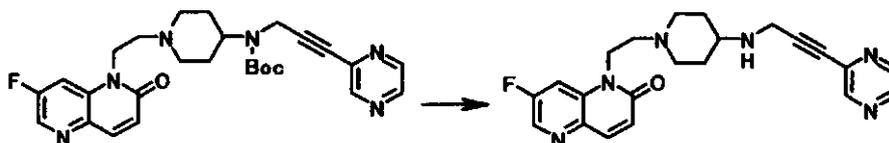
Ejemplo 115



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 3 se obtuvo 1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(3-(pirazin-2-il)-2-propin-1-il)carbamato de terc-butilo a partir de 7-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metoxietil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y (piperidin-4-il)(3-(pirazin-2-il)-2-propin-1-il)carbamato de terc-butilo.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 1,78-1,88 (4H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,03-3,12 (2H, m), 4,04-4,25 (3H, m), 4,32 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,48-7,54 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,51-8,54 (1H, m), 8,62 (1H, d, J = 1,2 Hz)

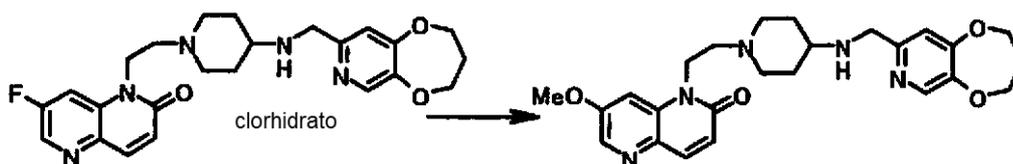
10 Ejemplo 116



15 A una solución de 96 mg de 1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(3-(pirazin-2-il)-2-propin-1-il)carbamato de terc-butilo en 2 ml de cloroformo se añadió 1,0 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora 30 minutos. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 20:1 para obtener 20 mg de 7-fluoro-1-(2-(4-((3-(pirazin-2-il)prop-2-in-1-il)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa ligeramente amarilla.

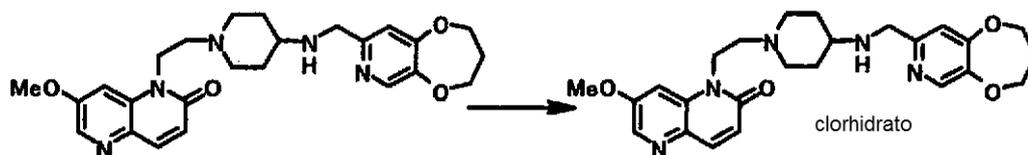
20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,49 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,76-2,86 (1H, m), 2,93-3,01 (2H, m), 3,76 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 10,3, 2,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,52-8,55 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 1,4 Hz)

25 Ejemplo 117



30 A 85 mg de 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. A la sustancia oleosa resultante se añadieron 2 ml de metanol y 83 mg de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió agua y cloroformo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, el residuo resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 53 mg de 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa marrón claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,52 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,13-2,28 (4H, m), 2,46-2,59 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,94-3,02 (2H, m), 3,78-3,84 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,31-4,40 (4H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,86 (1H, s), 7,23-7,32 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz)

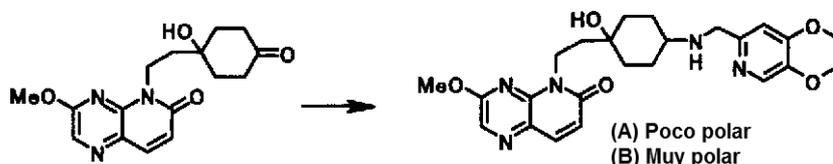
Ejemplo 118



5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. RMN de ^1H (D_2O)

10 δ : 1,99-2,14 (2H, m), 2,35 (2H, quint, J = 5,9 Hz), 2,50-2,60 (2H, m), 3,20-3,34 (2H, m), 3,60-3,76 (3H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,06 (3H, s), 4,40 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,44 (2H, s), 4,56 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,71-4,87 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,31 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,34 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Ejemplo 119

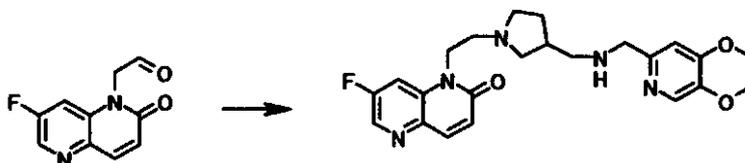


15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 114 se obtuvo (A) 5-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)-1-hidroxiciclohexil)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona como una sustancia oleosa amarilla y (B) 5-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)-1-hidroxiciclohexil)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona como un sólido amarillo claro a partir de 5-(2-(1-hidroxi-4-oxociclohexil)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona y 1-(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metanamina.

25 (A) RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33-1,56 (4H, m), 1,70-1,95 (4H, m), 1,99 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,62-2,71 (1H, m), 3,75 (2H, s), 4,08 (3H, s), 4,25-4,35 (4H, m), 4,59 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,78 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,10 (1H, s), 8,13 (1H, s)

30 (B) RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,48 (2H, m), 1,50-1,90 (8H, m), 2,42-2,54 (1H, m), 3,82 (2H, s), 4,08 (3H, s), 4,24-4,35 (4H, m), 4,57-4,62 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,83 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,10 (1H, s), 8,13 (1H, s)

Ejemplo 120



35 A una suspensión de 0,10 g de 1-(2-(3-(7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-il)acetil)etil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)metanamina clorhidrato en 5 ml de metanol se añadieron 0,17 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, 66 mg de (7-fluoro-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído, 0,10 g de tamices moleculares 3A, 33 ml de ácido acético y 18 mg de cianoborohidruro sódico a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hora 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, el residuo resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 30:1

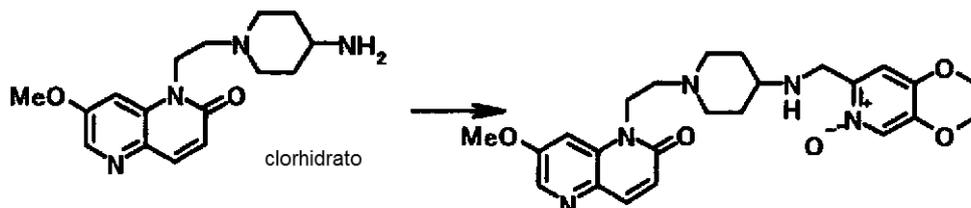
40 para obtener 20 mg de 1-(2-(3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)pirrolidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

como una sustancia oleosa amarilla.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45-1,55 (1H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 2,32-2,47 (2H, m), 2,59-2,88 (7H, m), 3,77 (2H, s), 4,25-4,3 (6H, m), 6,81 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 10,2, 2,1$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,10 (1H, 8,41 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)

5

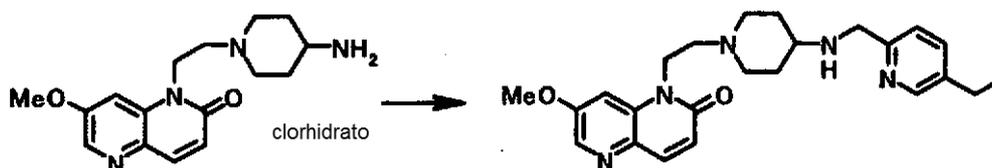
Ejemplo 121



10 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 55 se obtuvo 7-metoxi-1-(2-(4-(((6-oxido-2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-il)metil)amino)piperidin-1-ilet)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-ilet)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 6-óxido de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carbaldehído.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,50 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,13-2,23 (2H, m), 2,44-2,54 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m) 2,93-3,02 (2H, m), 3,93 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,28-4,40 (6H, m), 6,74 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,23 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,97 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 2,2$ Hz)

Ejemplo 122



20

A una suspensión de 0,20 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-ilet)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 7 ml de metanol se añadieron 0,28 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, 66 mg de 5-etilpiridin-2-carbaldehído y 28 μl de ácido acético. Después, se añadieron 61 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A ello se añadieron 31 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 93:7 a 9:1 para obtener 0,15 g de 1-(2-(4-((5-etilpiridin-2-ilet)metil)amino)piperidin-1-ilet)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarillo claro.

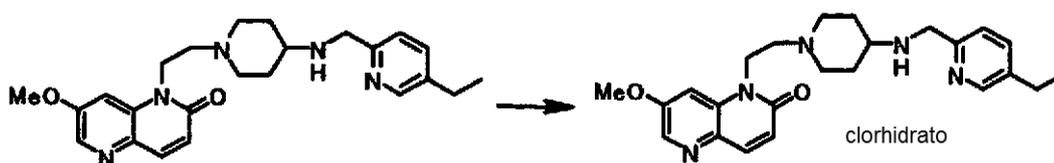
25

30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,40-1,52 (2H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,15-2,23 (2H, m), 2,50-2,59 (1H, m), 2,60-2,67 (4H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,90 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,34-4,39 (2H, m), 6,74 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,2$ Hz)

35

Ejemplo 123



40

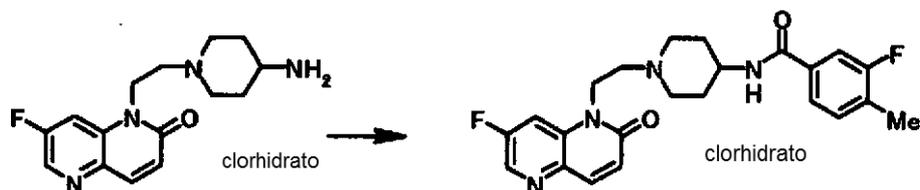
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 100 se obtuvo 1-(2-(4-(((5-etilpiridin-2-ilet)metil)amino)piperidin-1-ilet)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-(((5-etilpiridin-2-ilet)metil)amino)piperidin-1-ilet)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

45 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,02-2,17 (2H, m), 2,53-2,62 (2H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,22-3,35 (2H, m), 3,62-3,82 (3H, m), 3,98-4,10 (2H, m), 4,06 (3H, s), 4,61 (2H, s), 4,70-4,92 (2H, m), 6,92 (1H, d, $J = 9,9$ Hz),

7,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,65 (1H, d, J = 1,5 Hz)

Ejemplo 124

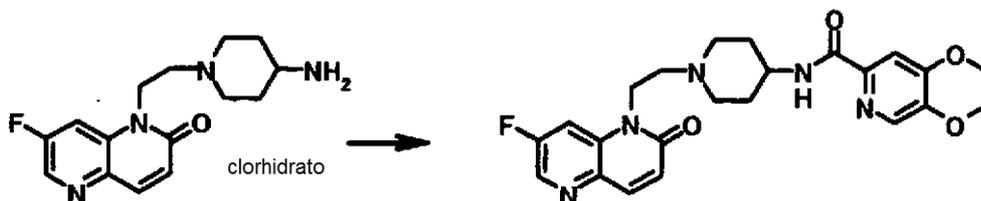
5



A una solución de 50 mg de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico en 0,64 ml de cloruro de tionilo, se añadieron 50 μ l de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y la mezcla se disolvió en 4,0 ml de diclorometano, a ello se añadieron 0,13 ml de trietilamina y 64 mg de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A ello se añadieron cloroformo y agua, y el pH de la mezcla se ajustó a pH 1 con 6 mol de ácido clorhídrico. El sólido se retiró por filtración para obtener 51 mg de 3-fluoro-N-(1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)-4-metilbenzamida clorhidrato como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,83-1,96 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,00-3,50 (4H, m), 3,70-3,79 (2H, m), 3,99-4,11 (1H, m), 4,58-4,66 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,37-7,42 (1H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,27-8,36 (1H, m), 8,52-8,57 (1H, m), 8,61-8,65 (1H, m), 9,95-10,07 (1H, m)

Ejemplo 125

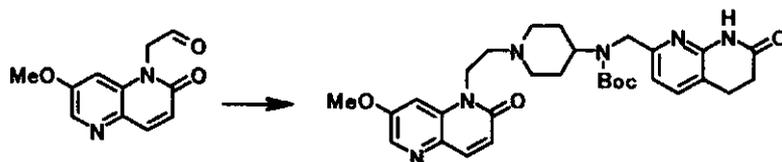
20



A una solución de 50 mg de ácido 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carboxílico en 2,0 ml de cloruro de tionilo, se añadió una gota de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, la mezcla se disolvió en 2,0 ml de diclorometano, y a ello se añadieron 0,14 ml de trietilamina y 53 mg de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato. y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron cloroformo y agua, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de hidróxido sódico acuoso y después con una solución de cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió un disolvente mixto de acetato de etilo:éter dietílico para obtener 48 mg de N-(1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)-2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-carboxamida como un sólido marrón claro. RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,50-3,20 (10H, m), 3,94-4,13 (1H, m), 4,30-4,40 (6H, m), 6,86 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,70 (1H, s), 7,77-7,95 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,07 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo 126

40



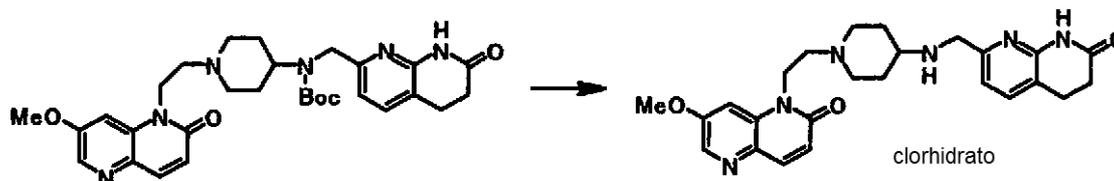
A una solución de 0,14 g de (7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído en 12 ml de diclorometano se añadieron 0,23 g de ((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y 37 ml de ácido acético., y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadieron 0,17 g de triacetoxiborohidruro sódico, y después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se dejó durante la noche y se agitó durante 5 horas adicionales. A la mezcla de reacción agua, se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo. la capa orgánica se separó, y la capa acuosa

se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de cloroformo:metanol= 50:1 para obtener 0,23 g de

1--(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como una espuma amarilla clara.

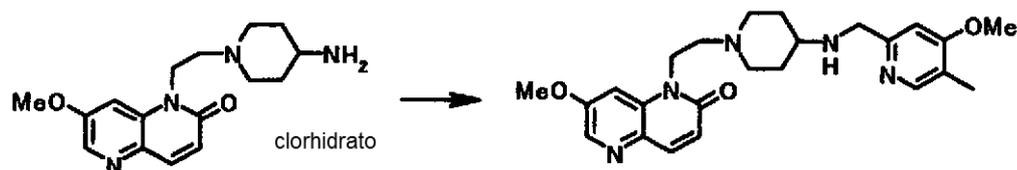
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28-1,88 (2001). m), 2,10-2,28 (2H, m), 2,58-2,72 (4H, m), 2,87-3,09 (4H, m), 3,97 (3H, s), 4,06-4,23 (1H, m), 4,27-4,47 (4H, m), 6,73 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,80-6,91 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,21 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo 127



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 7-metoxi-1-(2-(4-(((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,01-2,21 (2H, m), 2,48-2,63 (2H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 2,97-3,07 (2H, m), 3,19-3,41 (2H, m), 3,59-3,77 (3H, m), 3,97-4,11 (2H, m), 4,09 (3H, s), 4,40 (2H, s), 4,52-5,18 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,66 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,46 (1H, s)

Ejemplo 128

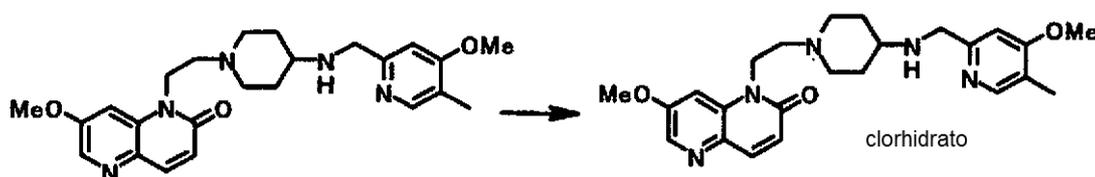


A una solución de 71 mg de 4-metoxi-5-metilpiridin-2-carbaldehído en 2 ml de metanol se añadieron 0,27 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, 0,19 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 27 ml de ácido acético.. Después, se añadieron 59 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 19:7 a 86:14 para obtener 0,13 g de

7-metoxi-1-(2-(4-(((4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarilla.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,52 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,14-2,23 (2H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,94-3,03 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,34-4,40 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,79 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,16 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz)

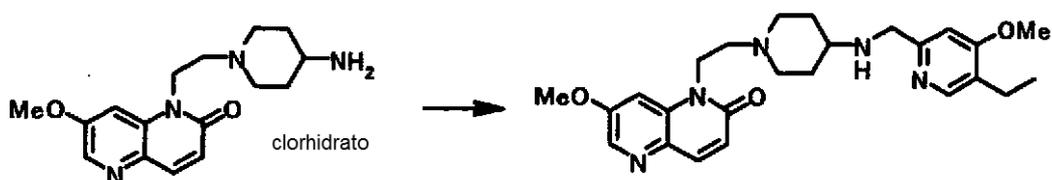
Ejemplo 128



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 7-metoxi-1-(2-(4-(((4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 7-metoxi-1-(2-(4-(((4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,79-1,92 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,30-2,40 (2H, m), 3,02-3,17 (2H, m), 3,23-3,35 (1H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 3,74-3,86 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,26 (2H, s), 4,67-4,80 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,23-7,25 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,25 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 2,2 Hz)

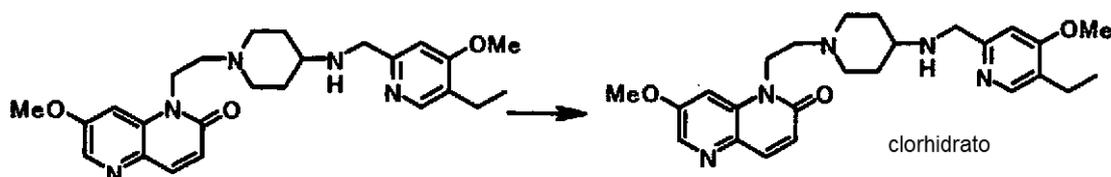
Ejemplo 130



A una suspensión de 0,10 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 7 ml de metanol se añadieron 0,14 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, se añadieron 40 mg de 5-etil-4-metoxipiridin-2-carbaldehído y 14 ml de ácido acético. Después, se añadieron 30 mg de cianoborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 9:1 a 86:14 para obtener 51 mg de 1-(2-(4-(((5-etil-4-metoxipiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarilla.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,18 (3H, t, 7,6 Hz), 1,41-1,55 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,12-2,24 (2H, m), 2,51-2,68 (5H, m), 2,93-3,03 (2H, m), 3,83-3,90 (5H, m), 3,97 (3H, s), 4,33-4,40 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,79 (1H, s), 7,24-7,30 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,17 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz)

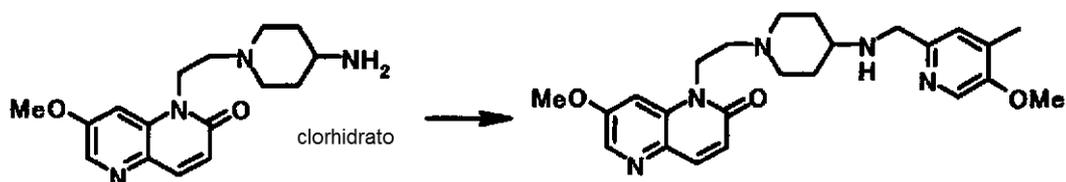
Ejemplo 131



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-(((1,3)dioxolo(5-c)piridin-6-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-(((5-dioxolo(4,5-c)piridin-6-il)metil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,79-1,94 (2H, m), 2,32-2,40 (2H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,12-3,32 (3H, m), 3,51-3,57 (2H, m), 3,80-3,89 (2H, m), 4,04 (6H, s), 4,26 (2H, s), 4,70-4,90 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,28 (1H, s), 7,42-7,45 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,26 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 2,2 Hz)

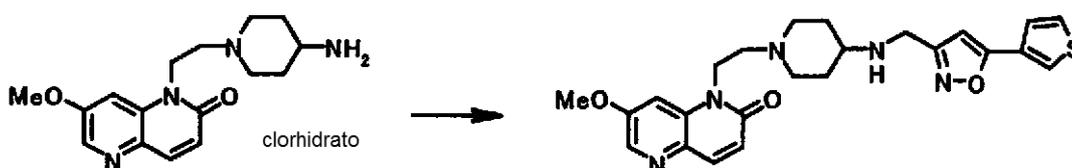
Ejemplo 132



A una suspensión de 0,20 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 7 ml de metanol se añadieron 0,28 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, 73 mg de 5-metoxi-4-metilpiridin-2-carbaldehído y 28 μl de ácido acético. Después, se añadieron 61 mg de cianoborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A la mezcla de reacción cloroformo, se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con

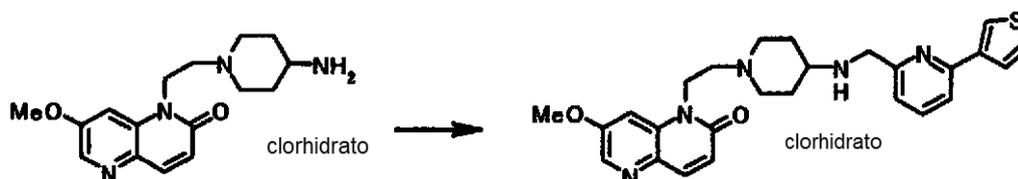
cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 93:7 a 86:14 para obtener 82 mg de 7-metoxi-1-(2-(4-(((5-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,53 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,13-2,23 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,50-2,60 (1H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,93-3,03 (2H, m), 3,83 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,34-4,39 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,08 (1H, s), 7,24-7,28 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,08 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo 133



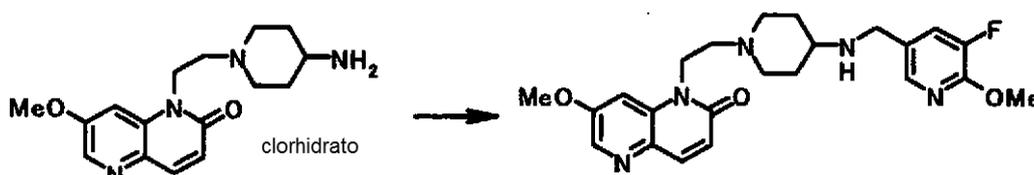
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 7-metoxi-1-(2-(4-(((5-(3-tienil)isoxazol-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-(3-tienil)isoxazol-3-carbaldehído. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,50 (2H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,54-2,68 (3H, m), 2,95-3,03 (2H, m), 3,93 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,35-4,39 (2H, m), 6,39 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 2,8, 1,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo 134



A una suspensión de 0,14 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 5 ml de metanol se añadieron 0,14 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, 46 mg de 6-(3-tienil)piridin-2-carbaldehído, 0,10 g de tamices moleculares 3A, 28 ml de ácido acético y 15 mg de cianoborohidruro sódico a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo. la capa orgánica se separó, se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo:metanol= 30:1 A una solución del residuo resultante en 2 ml de acetato de etilo se añadieron 2 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se eliminó por filtración para obtener 97 mg de 7-metoxi-1-(2-(4-(((6-(3-tienil)piridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo. RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,07-2,23 (2H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 3,20-3,36 (2H, m), 3,59-3,67 (2H, m), 3,73-3,83 (1H, m), 3,98-4,10 (2H, m), 4,07 (3H, s), 4,54-4,61 (2H, m), 4,70-4,90 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,41-7,65 (3H, m), 7,70-7,80 (1H, m), 7,87-7,92 (1H, m), 7,97-8,10 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,14 (1H, s), 8,44 (1H, s)

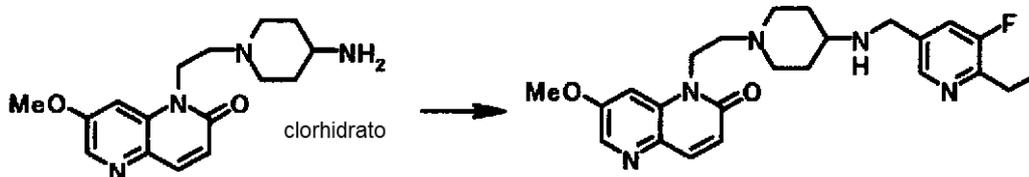
Ejemplo 135



A una suspensión de 0,20 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 7 ml de metanol se añadieron 0,28 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol y 28 ml de ácido acético, A ello se añadieron 75 mg de 5-fluoro-4-metoxinicotinaldehído, después, se añadieron 61 mg de cianoborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 20 minutos. A ello se añadieron 62 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. y después se agitó a 30 - 35 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 19:1 a 9:1, a la sustancia oleosa amarilla resultante se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 97 mg de 1-(2-(4-(((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin- 2(1H)-ona como un sólido ligeramente amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,46 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,15-2,23 (2H, m), 2,47-2,58 (1H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,92-3,02 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,33-4,40 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 11,0, 2,0 Hz), 7,82-7,86 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz)

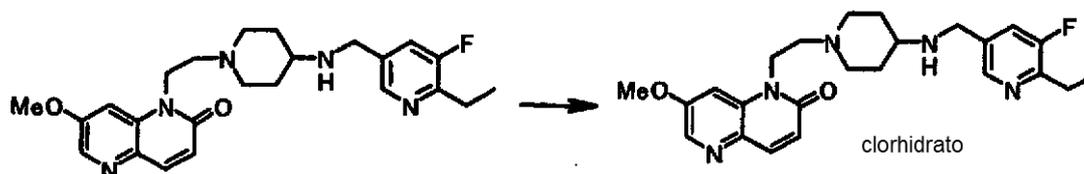
Ejemplo 136



A una suspensión de 0,14 g de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 7 ml de metanol se añadieron 0,20 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, 53 mg de 6-etil-5-fluoronicotinaldehído y 20 μl de ácido acético. Después, se añadieron 43 mg de cianoborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 20 minutos. A ello se añadieron 43 mg de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. y después se agitó a 30 - 40 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 93:7 a 9:1 para obtener 53 mg de 1-(2-(4-(((6-etil-5-fluoropiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin- 2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,36-1,47 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,15-2,24 (2H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,86 (2H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 2,95-3,02 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,33-4,40 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,20-7,24 (1H, m), 7,34-7,39 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,25-8,27 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz)

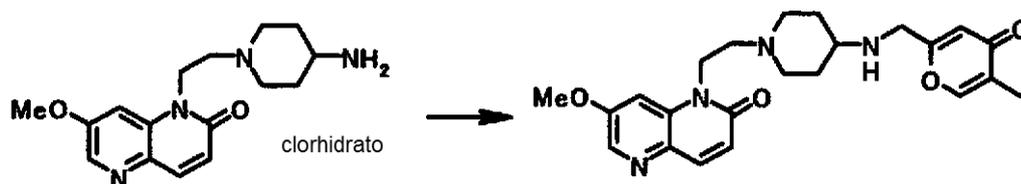
Ejemplo 137



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo 1-(2-(4-(((1,3)dioxolo(6-c)piridin-6-il)metil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-(((6)dioxolo(4,5-c)piridin-6-il)metil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

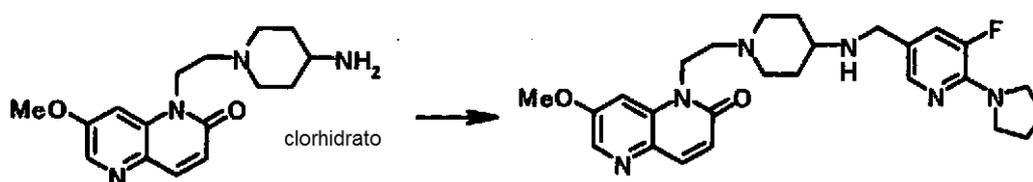
RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,00-2,14 (2H, m), 2,53-2,61 (2H, m), 2,99 (2H, c, J = 7,7 Hz), 3,23-3,35 (2H, m), 3,61-3,77 (3H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,64-4,90 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,51 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,41-8,43 (1H, m), 8,51 (1H, s)

Ejemplo 138



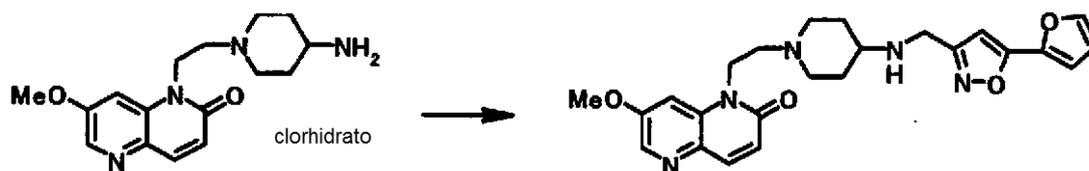
5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 79 se obtuvo 7-metoxi-1-(2-(4-((5-metil-4-oxo-4H-piran-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-metil-4-oxo-4H-piran-2-carbaldehído. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30-1,50 (2H, m), 1,80-1,95 (5H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,66 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,30-4,45 (2H, m), 6,33 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Ejemplo 139



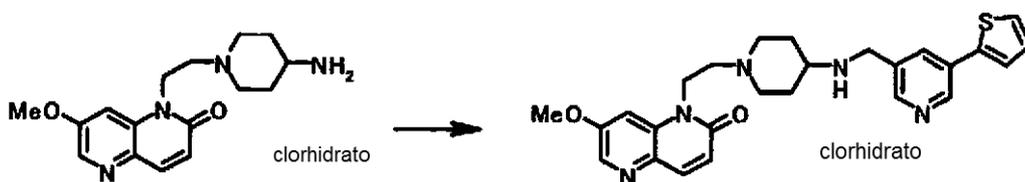
15 A una suspensión de 0,20 g de 1-(2-(4-((5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-5-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 7 ml de metanol se añadieron 0,28 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, 94 mg de 5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)nicotinaldehído y 28 ml de ácido acético. Después, se añadieron 61 mg de cianoborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora 20 minutos. A la mezcla de reacción cloroformo, se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 95:1 a 9:5, se añadió éter dietílico y el sólido se eliminó por filtración para obtener 91 mg de 1-(2-(4-((5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-5-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido ligeramente amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34-1,47 (2H, m), 1,85-1,99 (6H, m), 2,12-2,23 (2H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,92-3,01 (2H, m), 3,58-3,65 (4H, m), 3,67 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,33-4,40 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,22-7,25 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,2 Hz)

Ejemplo 140



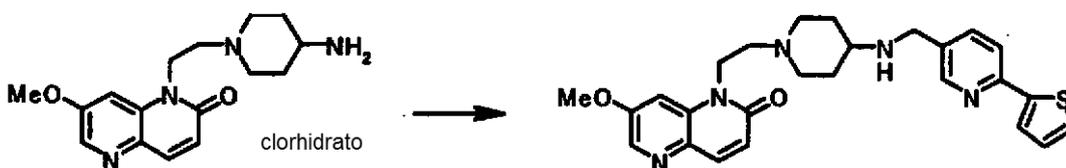
35 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 1-(2-(4-((5-(2-furil)isoxazol-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-(2-furil)isoxazol-3-carbaldehído. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,49 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,94-3,02 (2H, m), 3,93 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,36 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,44 (1H, s), 6,53 (1H, dd, J = 3,4, 1,7 Hz), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,21-7,24 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Ejemplo 141



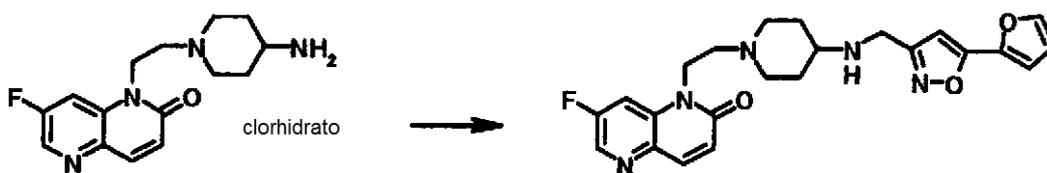
5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 134 se obtuvo 7-metoxi-1-(2-(4-(((5-(2-tienil)piridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-(2-tienil)nicotinaldehído.
 10 RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,04-2,19 (2H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 3,24-3,38 (2H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 3,75-3,86 (1H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,06 (3H, s), 4,58-4,64 (2H, m), 4,71-4,87 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 5,0, 3,8 Hz), 7,48-7,59 (1H, m), 7,71-7,79 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,74-8,94 (2H, m), 9,10-9,20 (1H, m)

Ejemplo 142



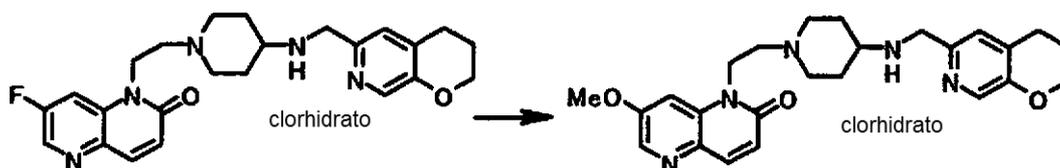
15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 7-metoxi-1-(2-(4-(((5-(2-tienil)piridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 6-(2-tienil)nicotinaldehído.
 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,50 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,14-2,25 (2H, m), 2,49-2,70 (3H, m), 2,95-3,03 (2H, m), 3,84 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,35-4,39 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,09-7,14 (1H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,61-7,72 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,48-8,52 (1H, m)

25 Ejemplo 143



30 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 7-fluoro-1-(2-(4-(((5-(2-furil)isoxazol-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-(2-furil)isoxazol-3-carbaldehído.
 35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,47 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,14-2,24 (2H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,92-2,99 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,32 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,44 (1H, s), 6,53 (1H, dd, J = 3,2, 2,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,50-7,58 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Ejemplo 144

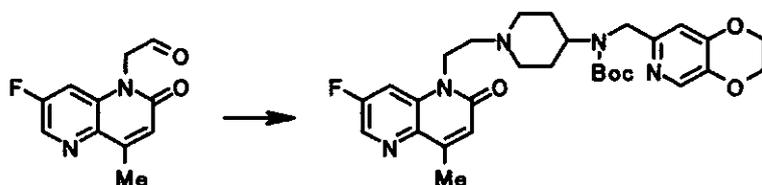


A una suspensión de 60 mg de 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 2 ml de metanol se añadieron 60 mg de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 4 horas. A ello se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se saturó con cloruro sódico, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadió 1 ml de acetato de etilo y 1 ml de una solución de 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, al residuo resultante se añadió acetato de etilo y el sólido se eliminó por filtración para obtener 31 mg de

(1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,12 (4H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,20-3,34 (2H, m), 3,60-3,74 (3H, m), 3,98-4,07 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,34 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,43 (2H, s), 4,70-4,90 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,18 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 1,7 Hz)

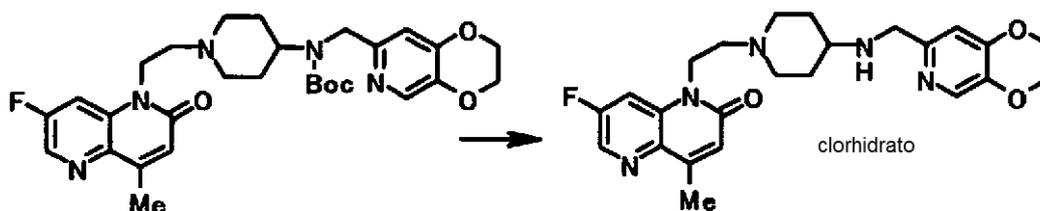
Ejemplo 145



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-4-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (7-fluoro-4-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30-1,70 (13H, m), 2,07-2,25 (2H, m), 2,53 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,94-3,02 (2H, m), 4,04-4,18 (1H, m), 4,20-4,48 (8H, m), 6,70-6,76 (2H, m), 7,41-7,48 (1H, m), 8,05 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,2 Hz)

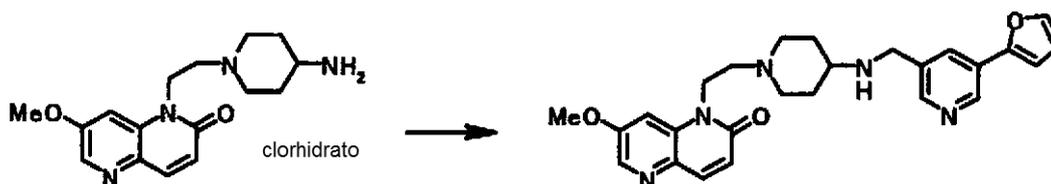
Ejemplo 146



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 4 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-4-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-4-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,01-2,16 (2H, m), 2,53-2,62 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,22-3,36 (2H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,97-4,08 (2H, m), 4,48-4,53 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,61-4,66 (2H, m), 4,70-4,78 (2H, m), 6,89 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 10,4, 2,2 Hz), 8,41 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,2 Hz)

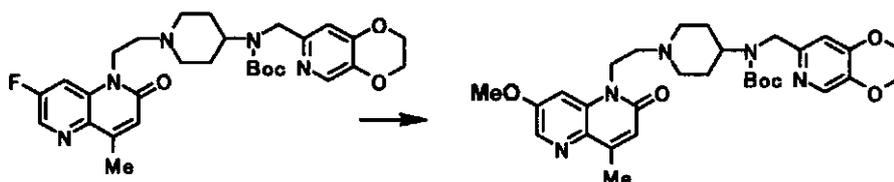
Ejemplo 147



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 30 se obtuvo 1-(2-(4-(((5-(2-furil)isoxazol-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona a partir de

1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-(2-furil)isoxazol-3-carbaldehído.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,54 (2H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,97-3,05 (2H, m), 3,87 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 3,3, 1,8 Hz), 6,73-6,77 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,92-7,96 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,0 Hz)

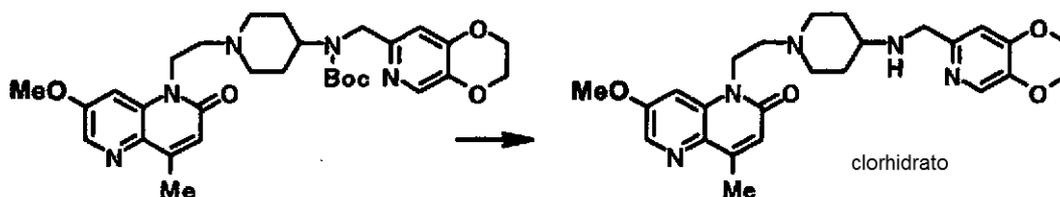
Ejemplo 148



A una solución de 72 mg de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-4-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 2,5 ml de metanol se añadieron 77 mg de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió agua y cloroformo, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica usando un eluyente de cloroformo para obtener 82 mg de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-metoxi-4-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa marrón claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32-1,72 (13H, m), 2,07-2,25 (2H, m), 2,51 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,56-2,62 (2H, m), 2,96-3,05 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,05-4,17 (1H, m), 4,25-4,45 (8H, m), 6,62 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,71-6,76 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Ejemplo 149

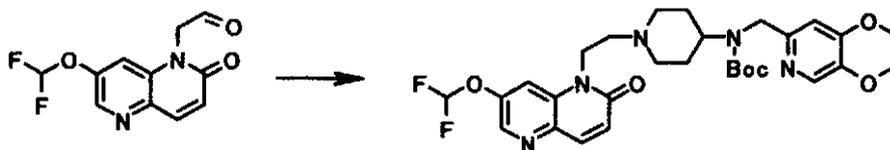


Mediante la misma técnica que en Ejemplo 4 se obtuvo 1-(2-(4-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-4-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de

(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-4-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,98-2,14 (2H, m), 2,50-2,61 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,20-3,35 (2H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,68-3,79 (1H, m), 3,95-4,09 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,45-4,50 (2H, m), 4,51 (2H, s), 4,56-4,62 (2H, m), 4,71-4,89 (2H, m), 6,77-6,80 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,35 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 2,3 Hz)

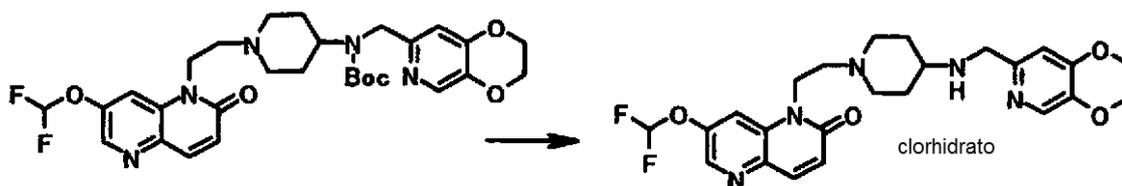
Ejemplo 150



Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (1-(2-(7-(difluorometoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo a partir de (7-(difluorometoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30-1,70 (2001). m), 2,08-2,26 (2H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 2,92-3,01 (2H, m), 4,00-4,18 (1H, m), 4,22-4,48 (8H, m), 6,70 (1H, t, $J = 72,1$ Hz), 6,73 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,05 (1H, s), 8,41 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)

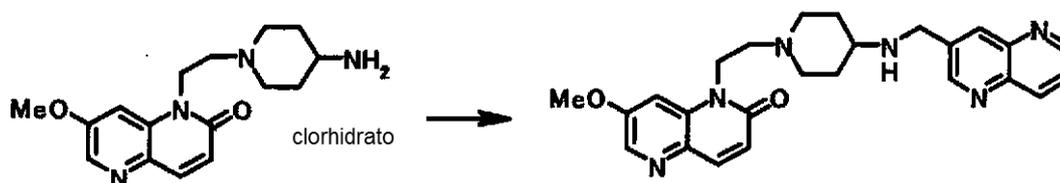
5 Ejemplo 151



10 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 4 se obtuvo 7-(difluorometoxi)-1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (1-(2-(7-(difluorometoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

15 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,99-2,14 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 3,22-3,34 (2H, m), 3,59-3,78 (3H, m), 3,96-4,06 (2H, m), 4,44-4,50 (2H, m), 4,48 (2H, s), 4,54-4,60 (2H, m), 4,70-4,88 (2H, m), 7,01 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,06 (1H, t, $J = 72,2$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,33 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)

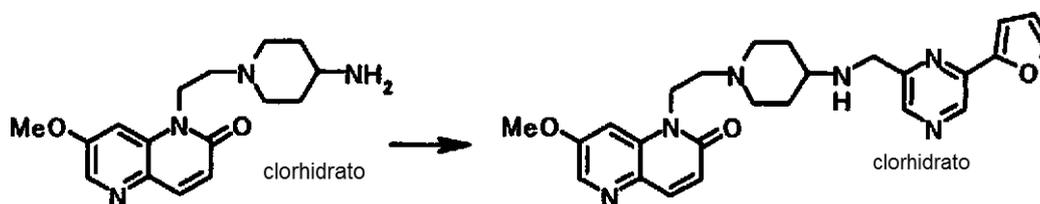
Ejemplo 152



20 A una suspensión de 86 mg de 1-(2-(4-(aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato en 7 ml de metanol se añadieron 33 mg de 1,5-naftiridin-3-carbaldehído, 0,12 g de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol y 28 ml de ácido acético. Después, se añadieron 26 mg de cianoborohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción cloroformo, se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y agua. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 87:7 a 85:15 para obtener 11 mg de 7-metoxi-1-(2-(4-((1,5-naftiridin-3-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa amarillo claro.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42-1,53 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,14-2,26 (2H, m), 2,56-2,69 (3H, m), 2,96-3,40 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,35-4,39 (2H, m), 6,74 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,62 (1H, dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,31-8,34 (1H, m), 8,38-8,42 (1H, m), 8,97 (1H, dd, $J = 4,3, 1,6$ Hz), 8,99 (1H, d, $J = 2,0$ Hz)

Ejemplo 153

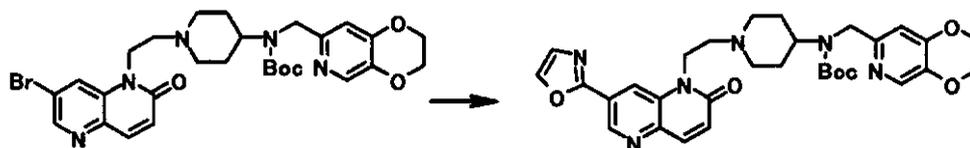


40 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 103 se obtuvo 1-(2-(4-(((6-(2-furil)pirazin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 6-(2-furil)pirazin-2-carbaldehído.

45 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 2,06-2,20 (2H, m), 2,46-2,59 (2H, m), 3,04-3,70 (5H, m), 3,85-4,01 (2H, m), 4,08 (3H, s), 4,59 (2H, s), 4,70-5,08 (2H, m), 6,70 (1H, dd, $J = 3,6, 1,8$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,53-7,59

(1H, m), 7,79-7,82 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,58 (1H, s), 9,02 (1H, s)

Ejemplo 154



5

A una solución de 0,10 g de (1-(2-(7-bromo-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo en 2 ml de dioxano, se añadieron 90 mg de 2-tributylestanniloxazol y 17 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 6 horas 30 minutos. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida usando elución por gradiente con cloroformo:metanol= 98:2 a 95:5 para obtener 87 mg de (1-(2-(7-(1,3-oxazol-2-il)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa amarilla

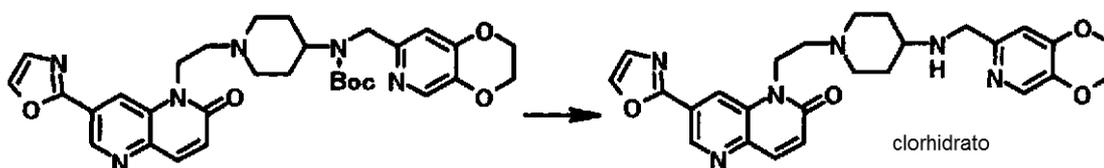
10

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30-1,86 (13H, m), 2,12-2,25 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,97-3,06 (2H, m), 4,00-4,42 (9H, m), 6,71 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,34 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,44 (1H, s), 9,18 (1H, d, J = 1,5 Hz)

15

Ejemplo 155

20

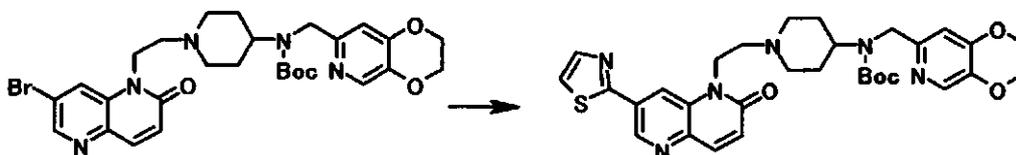


Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-(metilamino)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-(metilamino)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,15 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 3,24-3,36 (2H, m), 3,63-3,76 (3H, m), 3,95-4,15 (2H, m), 4,42-4,58 (6H, m), 4,70-4,95 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,35 (1H, s), 7,45 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,31 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,19 (1H, d, J = 1,5 Hz)

25

30

Ejemplo 156

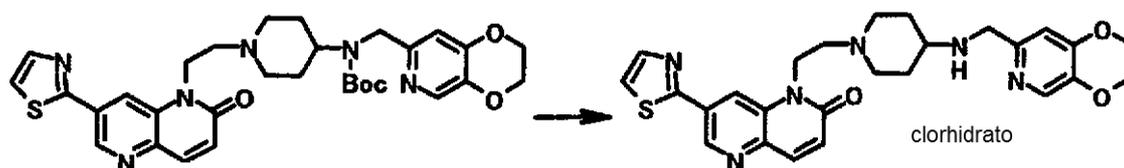


Mediante la misma técnica que en Ejemplo 154 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) (1-(2-(2-oxo-7-(1,3-tiazol-2-il)-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (1-(2-(7-bromo-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,12-1,90 (13H, m), 2,10-2,23 (2H, m), 2,62-2,75 (2H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 4,20-4,48 (9H, m), 6,70 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,46-7,52 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,95-7,99 (1H, m), 8,04 (1H, s), 8,42 (1H, s), 9,05 (1H, s)

35

40

Ejemplo 157

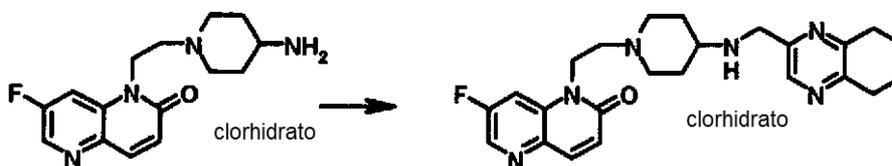


5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 2 se obtuvo 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-(1,3-tiazol-2-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-7-(1,3-tiazol-2-il)-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.

10 RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,03-2,18 (2H, m), 2,53-2,64 (2H, m), 3,24-3,39 (2H, m), 3,62-3,84 (3H, m), 3,99-4,10 (2H, m), 4,48-4,64 (6H, m), 4,70-4,90 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,54 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,12 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,41 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,08 (1H, d, J = 1,5 Hz)

Ejemplo 158

15

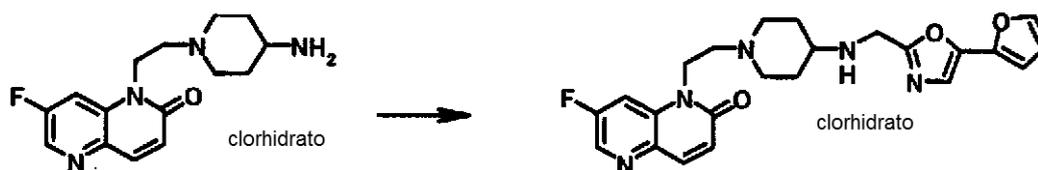


20 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 103 se obtuvo 7-fluoro-1-(2-(4-((5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2-carbaldehído.

25 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,89-1,97 (4H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,52-2,62 (2H, m), 2,94-3,01 (4H, m), 3,20-3,36 (2H, m), 3,63 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,68-3,78 (1H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,49 (2H, s), 4,75-5,00 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 10,5 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,40 (1H, s), 8,57 (1H, s)

Ejemplo 159

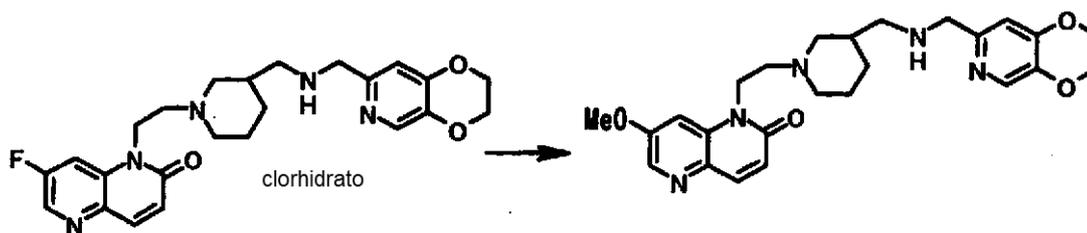
30



30 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 134 se obtuvo 7-fluoro-1-(2-(4-(((5-(2-furil)-1,3-oxazol-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y 5-(2-furil)-1,3-oxazol-2-carbaldehído.

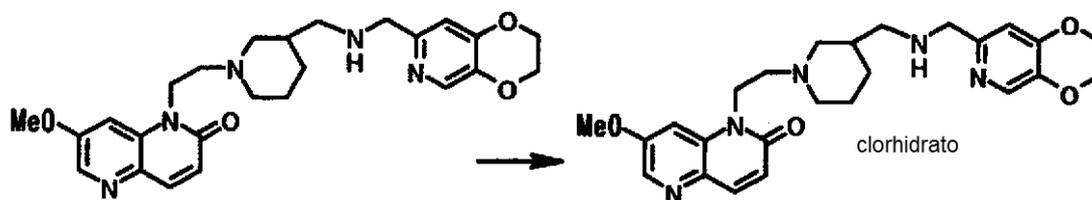
35 RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,14 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 3,20-,3,34 (2H, m), 3,63 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,68-3,80 (1H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,70-4,88 (2H, m), 6,60-6,70 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,56 (1H, s)

Ejemplo 160



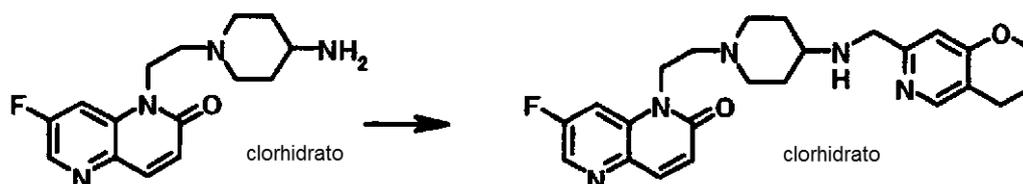
5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 117 se obtuvo
 1-(2-(3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
 a partir de
 1-(2-(S-(((2,S-dihidro(1,4)dioxino(2,S-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
 10 clorhidrato. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,90-1,04 (1H, m), 1,48-2,18 (6H, m), 2,47-2,54 (2H, m), 2,60-2,68 (2H, m),
 2,89-2,98 (1H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,24-4,43 (6H, m), 6,74 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,81 (1H, s),
 7,27-7,28 (1H, m), 7,84 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 2,4$ Hz)

Ejemplo 161



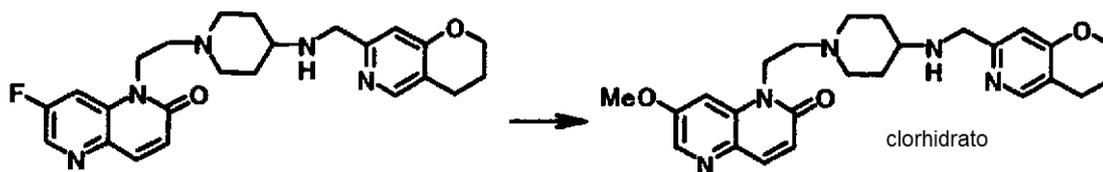
15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 8 se obtuvo
 1-(2-(3-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
 a partir de
 20 1-(2-(S-(((2,S-dihidro(1,4)dioxino(2,S-c)piridin-7-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
 clorhidrato. RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,33-1,50 (1H, m), 1,76-1,94 (1H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,32-2,47 (1H, m), 2,88-3,13
 (2H, m), 3,16-3,31 (2H, m), 3,54-3,68 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95-4,04 (1H, m), 4,06 (3H, s), 4,44-4,65 (6H, m),
 4,70-4,90 (2H, m), 6,91 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,38 (1H, s),
 25 8,43 (1H, d, $J = 2,3$ Hz)

Ejemplo 162



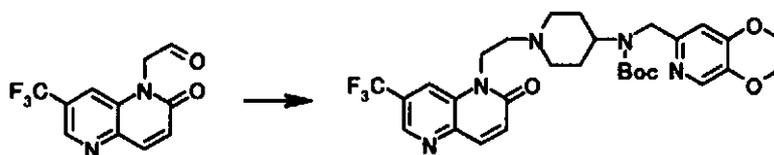
30 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 103 se obtuvo
 1-(2-(4-(((3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
 clorhidrato a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y
 3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridin-7-carbaldehído. RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,15 (4H, m), 2,50-2,64 (2H, m), 2,92
 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,24-3,36 (2H, m), 3,64 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,68-3,80 (1H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,51-4,59 (4H, m),
 35 4,70-4,90 (2H, m), 7,00 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,38 (1H, s), 7,96 (1H, dd, $J = 10,4, 2,2$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,44
 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 2,2$ Hz)

Ejemplo 163



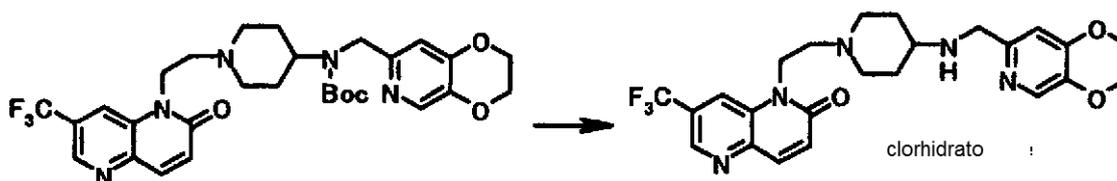
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 144 se obtuvo 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de 1-(2-(4-((3,4-dihidro-2H-pirano(3,2-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.
- 10 RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,00-2,15 (4H, m), 2,50-2,61 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,21-3,36 (2H, m), 3,64 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,68-3,79 (1H, m), 3,98-4,08 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,51-4,58 (2H, m), 4,56 (2H, s), 4,77-4,90 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,37 (1H, s), 7,48 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,41 (1H, s), 8,44 (1H, s)

Ejemplo 164



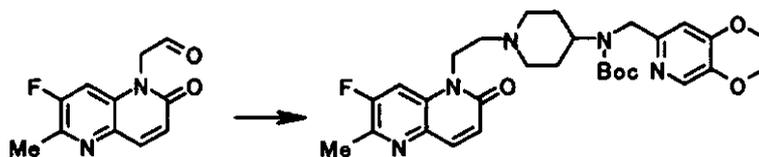
- 15 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 1 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-7-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piriperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (2-oxo-7-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piriperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33-1,71 (13H, m), 2,10-2,26 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,93-3,01 (2H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,25-4,37 (8H, m), 6,71 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,02 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,75 (1H, s)

Ejemplo 165



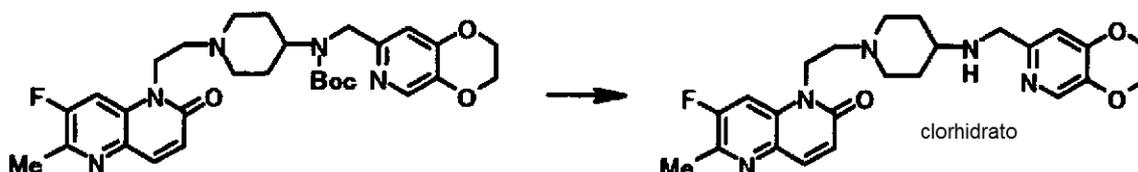
- 30 A una solución de 80 mg de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(2-oxo-7-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piriperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 1,4 ml de alcohol isopropílico se añadieron 57 μl de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido se eliminó por filtración para obtener 70 mg de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido marrón claro.
- 35 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,94-2,07 (2H, m), 2,44-2,52 (2H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,50-3,63 (3H, m), 3,87-3,94 (2H, m), 4,29 (2H, s), 4,36-4,46 (4H, m), 4,75-4,85 (2H, m), 7,09 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,14-8,19 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,93 (1H, s)

Ejemplo 166



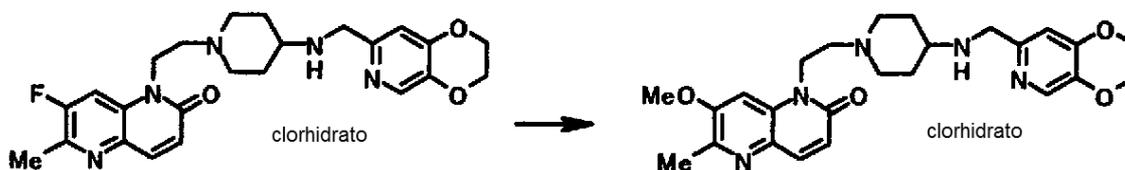
- 5 Mediante la misma técnica que en Ejemplo 3 se obtuvo (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-6-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo a partir de (7-fluoro-6-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído y (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25-1,70 (13H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 2,50-2,61 (2H, m), 2,58 (3H, d, $J = 2,9$ Hz), 2,95-3,00 (2H, m), 4,01-4,20 (1H, m), 4,23-4,40 (8H, m), 6,72 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 10,7$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,05 (1H, s)

Ejemplo 167



- 15
- A una solución de 0,48 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(1-(2-(7-fluoro-6-metil-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 4,7 ml de alcohol isopropílico se añadieron 0,44 ml de ácido clorhídrico concentrado, la temperatura se aumentó hasta de 60°C y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,33 g de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-6-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido blanco.
- 20
- 25 RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,99-2,14 (2H, m), 2,49-2,61 (2H, m), 2,59 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,19-3,34 (2H, m), 3,56-3,74 (3H, m), 3,94-4,04 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,39-4,54 (4H, m), 4,73 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,23 (1H, s)

Ejemplo 168

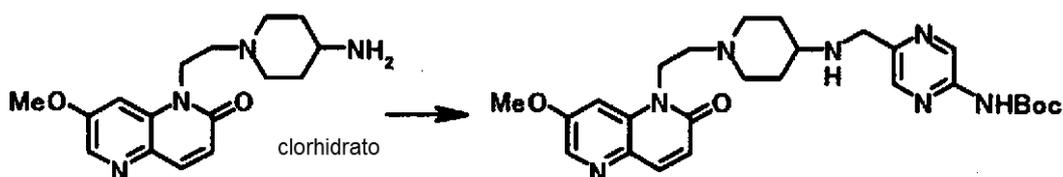


- 30
- 35 A 0,16 g de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-6-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 2,6 ml de metanol y 0,15 ml de una solución al 28% de metóxido sódico/metanol y la mezcla se calentó a reflujo en agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a ello se añadió cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, la solución resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 1,4 ml de alcohol isopropílico y 93 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,15 g de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-6-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido blanco. RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,95-2,15 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,30-3,35
- 40
- 45

(2H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,95-4,10 (2H, m), 4,09 (3H, s), 4,38-4,55 (6H, m), 4,75-4,85 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,27 (1H, s), 7,49 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,26 (1H, s)

Ejemplo 169

5



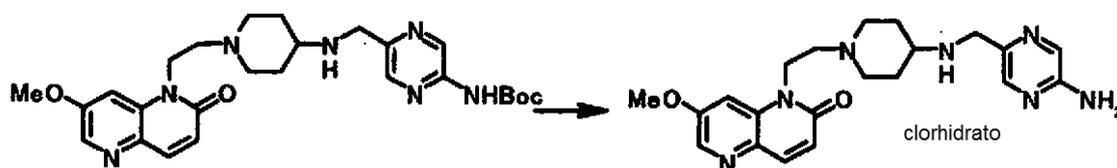
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 78 se obtuvo (5-(((1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)carbamato de terc-butilo a partir de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato y (5-formilpirazin-2-il) carbamato de terc-butilo.

10

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,60 (11H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,13-2,25 (2H, m), 2,49-2,58 (1H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,91 (2H, s), 3,98 (3H, s), 4,33-4,42 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,15-7,19 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,20 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,19 (1H, s)

15

Ejemplo 170



20

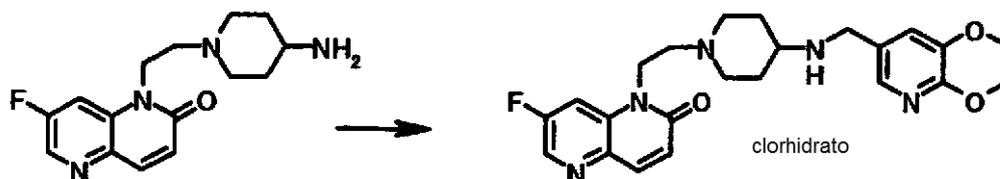
Mediante la misma técnica que en Ejemplo 167 se obtuvo 1-(2-(4-(((5-aminopirazin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato a partir de (5-(((1-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)carbamato de terc-butilo.

25

RMN de ^1H (D_2O) δ : 1,97-2,13 (2H, m), 2,49-2,60 (2H, m), 3,19-3,34 (2H, m), 3,57-3,74 (3H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,30-4,38 (2H, m), 4,78-4,80 (2H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,98-8,32 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,2 Hz)

25

Ejemplo 171



30

A una solución de 211 mg de 1-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 120 mg de 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-b)piridin-7-carbaldehído en 15 ml de cloroformo se añadieron 88 mg de ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 232 mg de triacetoxiborohidruro sódico, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A ello se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de cloroformo:metanol= 10:1 para obtener 185 mg de 1-(2-(4-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-b)piridin-7-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro.

35

40

40

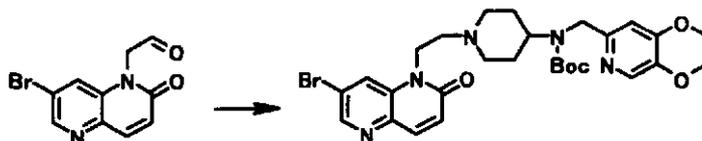
45

A una solución de 185 mg de 1-(2-(4-(((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-b)piridin-7-il)metil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 4 ml de acetato de etilo se añadieron 2 ml de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. E sólido se

45

eliminó por filtración para obtener 244 mg de 1-(2-(4-((2,S-dihidro(1,4)dioxino(2,S-b)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,01-2,12 (2H, m), 2,34-2,41 (2H, m), 3,17 (2H, s), 3,24-3,35 (3H, m), 3,75-3,82 (2H, m), 4,11-4,17 (2H, m), 4,25-4,30 (2H, m), 4,41-4,45 (2H, m), 4,59-4,65 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,61-7,67 (1H, m), 7,90-7,95 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,32-8,39 (1H, m), 8,60-8,65 (1H, m), 9,61-9,76 (3H, m), 10,79-11,02 (1H, m)

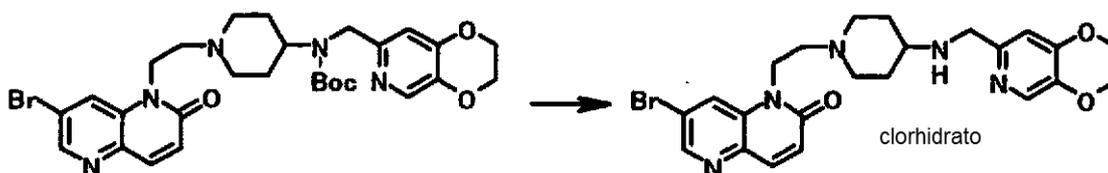
Ejemplo 172



A 7,00 g de (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído se añadió una solución de 10,07 g de (2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 140 ml de cloroformo y 1,57 g de ácido acético. y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, después, se añadieron 8,77 g de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 140 ml de una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se separó, después se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Chromatorex-NH fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., y elución por gradiente con hexano:acetato de etilo = 50:50 a 5:95, y después se recrystalizó en 24 ml de etanol para obtener 11,26 g de 1-(2-(7-bromo-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,S-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32-1,55 (9H, m), 1,69 (4H, m), 2,20 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,97 (2H, d, J = 11,5 Hz), 4,12 (1H, s), 4,27 (4H, m), 4,32 (4H, m), 6,72 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,01 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 1,4 Hz)

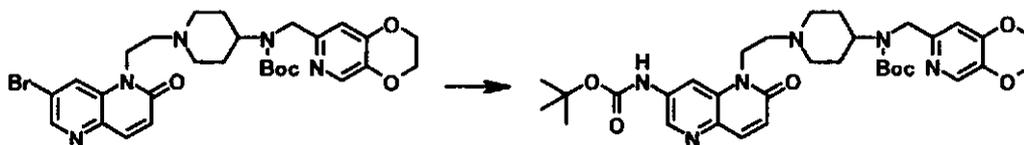
Ejemplo 173



A 0,51 g de (1-(2-(7-bromo-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo se añadieron 18 ml de una solución de 2 mol/l de cloruro de hidrógeno/etanol a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 59 horas y a 50 °C durante 9 horas. y, después, el sólido generado se retiró por filtración. Posteriormente, el sólido se suspendió en 3 ml de cloroformo, a ello se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. y, después, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se cargó con 10 ml de cloroformo y 3 ml de agua, y se ajustó a un pH de 10 con una solución de 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso, y después la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con cloroformo dos veces y se combinó con la capa orgánica, el residuo resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de acetato de etilo y 3 ml de etanol, y se añadieron 10 ml de una solución de 2 mol/l de ácido clorhídrico/etanol, la mezcla se agitó durante 15 minutos, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 4 ml de acetato de etilo y se suspendió, y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,41 g de 7-bromo-1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona clorhidrato como un sólido ligeramente amarillo.

RMN de ^1H (D_2O) δ : 2,03-2,15 (2H, m), 2,59 (2H, d, J = 13,3 Hz), 3,30 (2H, s), 3,64 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,79 (1H, tt, J = 11,9, 4,1 Hz), 4,04 (2H, s), 4,51 (2H, dd), 4,59 (2H, s), 4,65 (2H, m), 4,75 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,56 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,42 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 1,8 Hz)

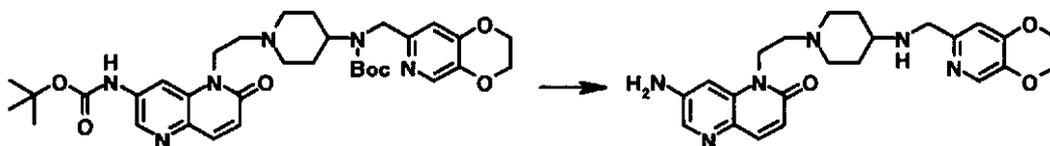
Ejemplo 174



- 5 A una solución de 0,85 g de 1-(2-(7-bromo-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo en 2 ml de dioxano, se añadieron 0,20 g de carbamato de terc-butilo, 0,69 g de carbonato de cesio y 13 mg de tris(bencilidenacetona)dipaladio y 24 mg de 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 38 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la sustancia insoluble se separó por filtración y la solución filtrada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando gel de sílice; Gel de sílice 60 fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC., y un eluyente de hexano:acetato de etilo = 33:67 a 10 5:95 para obtener 0,68 g de 1-(2-(7-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco.
- 15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,33-1,51 (9H, m), 1,53 (9H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 1,78 (2H, s), 2,11-2,26 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,01 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,06-4,15 (1H, m), 4,24-4,29 (2H, m), 4,29-4,37 (5H, m), 4,37-4,44 (1H, m), 6,72 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,09-7,24 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,32 (1H, s)

Ejemplo 175

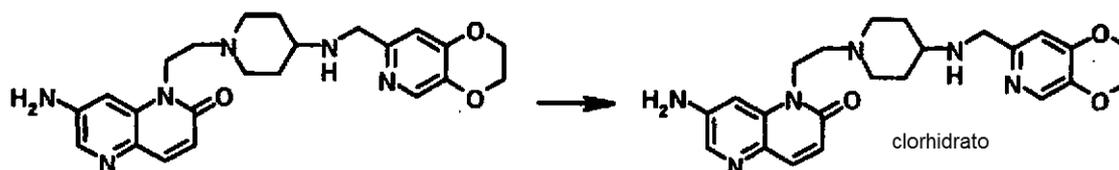
20



- 25 A una solución de 0,66 g de 1-(2-(7-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)(2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)carbamato de terc-butilo en 8 ml de metanol se añadieron 8 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 18 horas y el sólido se retiró por filtración. Posteriormente, el sólido se suspendió en 3 ml de cloroformo, a ello se añadieron 6 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 horas y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cargó con cloroformo y agua, y se ajustó a un pH de 9 con una solución de 2 mol acuosa de hidróxido sódico acuoso y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con cloroformo tres veces y se combinó con la capa orgánica, la solución resultante se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 0,31 g de 7-amino-1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una espuma blanca.
- 35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,44-1,52 (2H, m), 1,94 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,20 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,51-2,57 (1H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,98-3,03 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,20 (2H, s), 4,26-4,30 (2H, m), 4,30-4,35 (4H, m), 6,63 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,82 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,11 (1H, s)

Ejemplo 176

40



- 45 A una solución de 0,095 g de 7-amino-1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 3 ml de etanol y 2 ml de acetato de etilo se añadieron 4 ml de una solución de 2 mol/l de cloruro de hidrógeno/etanol a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 8 ml de éter dietílico, el residuo se suspendió en la misma, y el sólido se eliminó por filtración para obtener 0,41 g de 7-bromo-1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

clorhidrato como un sólido ligeramente amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,02-2,12 (2H, m), 2,56 (2H, d, J = 13,3 Hz), 3,28 (2H, t, J = 10,5 Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,69-3,76 (1H, m), 3,98-4,05 (2H, m), 4,44-4,49 (4H, m), 4,54-4,58 (2H, m), 4,71 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,37 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,31 (1H, s)

5

Aplicación Industrial

El presente compuesto heterocíclico o sal del mismo tiene una fuerte actividad antimicrobiana y elevada seguridad y, por tanto, es útil como agente antimicrobiano excelente.

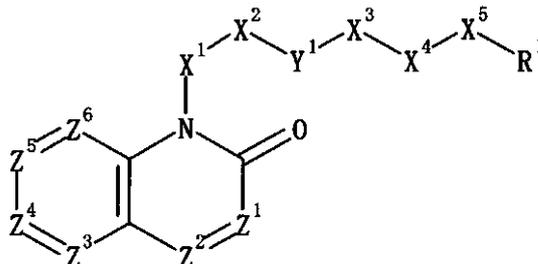
10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por una fórmula general:

5

[Fórmula 1]



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

en la que R^1 indica un grupo alquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo o heterocíclico; X^1 indica un grupo alquilenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; X^2 indica un grupo representado por la fórmula general NR^2 (en la que R^2 indica un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo protector imino) o un enlace; X^3 indica un grupo representado por la fórmula general NR^3 o $CR^4R^5NR^3$ (en la que R^3 indica un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo protector imino; y R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o R^4 y R^5 juntos forman un grupo oxo) o un enlace; X^4 indica un grupo alquilenilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6} o un enlace; X^5 indica un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonylo, un grupo representado por una fórmula general NR^6 (en la que R^6 indica un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} a o alquinilo C_{2-6} o un grupo protector imino) o un enlace; Y^1 indica un residuo hidrocarburo alicíclico bivalente opcionalmente sustituido o un residuo de amina alicíclica bivalente opcionalmente sustituida; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 y Z^6 son iguales o diferentes y cada átomo de nitrógeno o un grupo representado por una fórmula general CR^7 (en la que R^7 indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo amino opcionalmente protegido o sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, alcoxi C_{1-6} , cicloalquiloxi, aralquiloxi, alcanóilo, ureido o heterocíclico monocíclico, o un grupo representado por una fórmula general $Q^1CONR^8R^9, Q^1CO_2R^{10}$ o Q^1CN (en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno son un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi C_{1-6} , alcanosulfonylo o heterocíclico monocíclico, o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que R^8 y R^9 se unen, un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido; R^{10} indica un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; y Q^1 indica un grupo alquilenilo C_{1-6} o alquenileno C_{1-6} opcionalmente sustituido o un enlace)), siempre que al menos uno de Z^3, Z^4, Z^5 y Z^6 es un átomo de nitrógeno] o una sal del mismos;

en el que los sustituyentes para el grupo alquilo C_2-C_{12} , grupo arilo y grupo heterocíclico de R^1 son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ; grupos alquinilo C_{2-6} y alcoxi C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo acilo, un grupo amino protegido, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C_{1-6} , un grupo cicloalquilamino C_{3-6} , un grupo dialquilamino C_{1-6} , un grupo alquilio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico y un grupo oxo;

los sustituyentes para el grupo alquilenilo C_2-C_4 de X^1 y para el grupo alquilenilo C_{1-6} , grupo alquenileno C_{2-6} y el grupo alquinileno C_{2-6} de X^4 son uno o más grupos seleccionados de grupos oxo, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo arilo; los sustituyentes para los grupos alquilo C_{1-6} de R^2, R^3, R^4 y R^5 y para el grupo alquilo C_{1-6} , grupo alquenilo C_{2-6} y grupo alquinilo C_{2-6} de R^6 son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ; grupos alquinilo C_{2-6} y alcoxi C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alquilo C_{1-6} , grupos alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más grupos arilo, un grupo arilo y un grupo heterocíclico monocíclico;

los sustituyentes para el residuo de hidrocarburo alicíclico bivalente y residuo de amina alicíclica bivalente de Y^1 son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ; grupos alquinilo C_{2-6} y alcoxi C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo acilo, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C_{1-6} , un grupo cicloalquilamino C_{3-6} , un grupo dialquilamino C_{1-6} , un grupo alquilio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos aralquilo y un grupo oxo;

los sustituyentes para el grupo amino de R^7 son uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ; grupos alquinilo C_{2-6} y alcoxi C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo acilo, un grupo arilo, y un grupo heterocíclico monocíclico;

los sustituyentes para el grupo alquilo C_1-C_6 , grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C_{1-6} , grupo cicloalquiloxi, grupo aralquiloxi, grupo alcanóilo, grupo ureido y grupo heterocíclico monocíclico de R^7 , y para el grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo, grupo aralquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C_{1-6} , grupo alcanosulfonylo y grupo heterocíclico monocíclico de R^8 y R^9 son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno,

grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆; grupos alquinilo C₂₋₆ y alcoxi C₂₋₆ que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo arilo y un grupo heterocíclico monocíclico;

los sustituyentes para el grupo amino cíclico formado por R⁸ y R⁹ y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆; grupos alquinilo C₂₋₆ y alcoxi C₂₋₆ que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo acilo, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C₁₋₆, un grupo cicloalquilamino C₃₋₆, un grupo dialquilamino C₁₋₆, un grupo alquiltio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos aralquilo y un grupo oxo;

los sustituyentes para el grupo alquileo C₁₋₆ y el grupo alquenileno C₂₋₆ de Q₁ son uno o más grupos seleccionados de un grupo oxo, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo arilo;

el grupo heterocíclico monocíclico indica un grupo furilo, furfurilo, tienilo, 2-tienilo, 2--pirrolilo, imidazolilo, 3-pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, furazolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, piperazinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 2-piperazinilo, 2-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo o piranilo; y

el grupo heterocíclico indica un grupo furilo, furfurilo, tienilo, 2-tienilo, 2--pirrolilo, imidazolilo, 3-pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, furazolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, piperazinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 2-piperazinilo, 2-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, piranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, coumarinilo, cromanilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, quinuclidinilo, 1.3-benzodioxanilo, 1.4-benzodioxanilo, benzomorfolinilo, benzomorfolonilo, 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido(4,3-b)(1,4)oxazin-7-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzotiazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepin(2,3-c)piridin-8-ilo, (1,3)dioxolo(4,5-c)piridin-6-ilo, 6-óxido-2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo, 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ilo, tiantren-2-ilo, xanten-2-ilo, fenoxatiin-2-ilo, 4aH-carbazol-2-ilo, carbazol-2-ilo, fenantridin-3-ilo, acridin-2-ilo, perimidin-2-ilo, fenantrolin-3-ilo, fenazin-1-ilo, fenotiazin-2-ilo, fenoxazin-2-ilo o 2,3-dihidro-5-oxo-(1H,5H)-benzo(IJ)quinolin-6-ilo;

2. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z¹ es un grupo representado por la fórmula general CR⁷ (en la que R⁷ indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo amino opcionalmente protegido o sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo, aralquilo, alcanoilo, ureido o heterocíclico monocíclico, o un grupo representado por una fórmula general Q¹CONR⁸R⁹, Q¹CO₂R¹⁰ o Q¹CN (en la que R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y cada uno son un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi C₁₋₆, alcanosulfonilo o heterocíclico monocíclico, o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que R⁸ y R⁹ se unen, un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido; R¹⁰ indica un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; y Q¹ indica un grupo alquileo C₁₋₆ o alquenileno C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un enlace)); en el que los sustituyentes del grupo amino, grupo alquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C₁₋₆, grupo cicloalquilo, grupo aralquilo, grupo alcanoilo, grupo ureido o grupo heterocíclico monocíclico de R⁷, los sustituyentes del grupo alquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo, grupo aralquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C₁₋₆, grupo alcanosulfonilo y grupo heterocíclico monocíclico de R⁸ y R⁹, los sustituyentes del grupo amino cíclico formado por R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y los sustituyentes del grupo alquileo C₁₋₆ y el grupo alquenileno C₁₋₆ de Q¹ son como se ha definido en la reivindicación 1; y el grupo heterocíclico monocíclico son como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que Z¹ es un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆); en el que los sustituyentes para el grupo alquilo C₁₋₆ y el grupo alcoxi C₁₋₆ de R^{7a} son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆; grupos alquinilo C₂₋₆ y alcoxi C₂₋₆ que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo arilo y un grupo heterocíclico monocíclico; y el grupo heterocíclico monocíclico se define en la reivindicación 1.

4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X¹ es un grupo etileno opcionalmente sustituido; en el que los sustituyentes del grupo etileno de X¹ son uno o más grupos seleccionados de un grupo oxo, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, y un grupo arilo.

5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X^2 es NH o un enlace; X^3 es NH, CH_2NH o un enlace; X^4 indica un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un enlace; y X^5 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH o un enlace; en el que los sustituyentes para el grupo alquileo C_{1-6} de X^4 se definen como en la reivindicación 1.
6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 es un grupo arilo o heterocíclico opcionalmente sustituido; en el que los sustituyentes para el grupo arilo y el grupo heterocíclico de R^1 se definen como en la reivindicación 1; y el grupo heterocíclico se define en la reivindicación 1.
7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y^1 es un residuo hidrocarburo alicíclico bivalente de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o un residuo de amina alicíclica bivalente de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; en el que los sustituyentes del residuo hidrocarburo alicíclico bivalente de 4, 5 o 6 miembros y el residuo de amina alicíclica bivalente de 5 o 6 miembros de Y^1 son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} ; grupos alquino C_{2-6} y alcoxi C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo acilo, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C_{1-6} , un grupo cicloalquilamino C_{3-6} , un grupo dialquilamino C_{1-6} , un grupo alquiltio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos aralquilo y un grupo oxo; y el grupo heterocíclico monocíclico se define como en la reivindicación 1.
8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Y^1 es un grupo ciclohexileno, piperazindiilo o piperidindiilo opcionalmente sustituido; en el que los sustituyentes del grupo ciclohexileno, el grupo piperaziniilo y el grupo piperidiniilo de Y^1 son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , grupos alquino C_{2-6} y alcoxi C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo acilo, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C_{1-6} , un grupo cicloalquilamino C_{3-6} , un grupo dialquilamino C_{1-6} y un grupo alquiltio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos aralquilo y un grupo oxo; y el grupo heterocíclico monocíclico se define como en la reivindicación 1.
9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Z^5 es un grupo representado por la fórmula general CR^{7b} (en la que R^{7b} indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}); en el que los sustituyentes para el grupo alquilo C_{1-6} y el grupo alcoxi C_{1-6} de R^{7b} son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} ; grupos alquino C_{2-6} y alcoxi C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo arilo y un grupo heterocíclico monocíclico; y el grupo heterocíclico monocíclico se define como en la reivindicación 1.
10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z^1 , Z^2 y Z^4 son cada uno CH; Z^3 es un átomo de nitrógeno; Z^5 es un grupo representado por una fórmula general CR^{7d} (en la que R^{7d} es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido); y Z^6 es un átomo de nitrógeno o CH; en el que los sustituyentes para el grupo alquilo C_{1-6} y el grupo alcoxi C_{1-6} de R^{7b} son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} ; grupos alquino C_{2-6} y alcoxi C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo arilo y un grupo heterocíclico monocíclico; y el grupo heterocíclico monocíclico se define como en la reivindicación 1.
11. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Z^5 es un grupo representado por la fórmula general CR^{7e} (en la que R^{7e} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6}).
12. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que X^1 es un grupo etileno; X^2 y X^5 son cada uno un enlace; X^3 es NH; y X^4 es un grupo metileno.
13. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que Y^1 es un grupo piperidin-1,4-diilo (el átomo de nitrógeno en la posición 1 se une a X^2).
14. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^1 es un grupo 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo.
15. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de 7-cloro-1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona,

1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 5-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil) amino)piperidin-1-il)etil)-3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6(5H)-ona.

5 16. 7-Cloro-1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-1,5-naftiridin- 2(1H)-ona o una sal del mismo.

17. 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro- 1,5-naftiridin-2(1H)-ona o una sal del mismo.

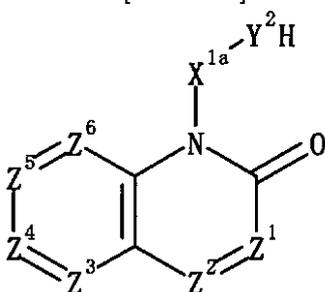
10 18. 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-metoxi- 1,5-naftiridin-2(1H)-ona o una sal del mismo.

19. 5-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)3-metoxipirido(2,3-b)pirazin-6 (5H)-ona o una sal del mismo.

15

20. Un compuesto representado por una fórmula general:

[Fórmula 2]



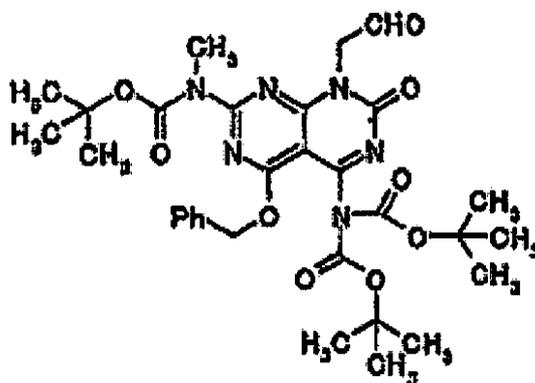
20 (en la que X^{1a} indica un grupo alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; Y² indica un grupo carbonilo opcionalmente; Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son iguales o diferentes y cada átomo de nitrógeno o un grupo representado por una fórmula general CR⁷ (en la que R⁷ indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo amino opcionalmente protegido o sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalquiloxi, aralquiloxi, alcanoilo, ureido o heterocíclico monocíclico, o un grupo representado por una fórmula general Q¹CONR⁸R⁹, Q¹CO₂R¹⁰ o Q¹CN (en la que R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y cada uno son un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi C₁₋₆, alcanosulfonilo o heterocíclico monocíclico, o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que R⁸ y R⁹ se unen, un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido; R¹⁰ indica un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; y Q¹ indica un grupo alquileo C₁₋₆ o alquilenilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un enlace)); siempre que al menos uno de Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ es un átomo de nitrógeno];

25 en el que los sustituyentes del grupo alquileo C₁₋₃ de X^{1a} son uno o más grupos seleccionados de un grupo oxo, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo arilo;

30 los sustituyentes del grupo amino, grupo alquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C₁₋₆, grupo cicloalquiloxi, grupo aralquiloxi, grupo alcanoilo, grupo ureido y grupo heterocíclico monocíclico de R⁷, los sustituyentes del grupo alquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo, grupo aralquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C₁₋₆, grupo alcanosulfonilo y grupo heterocíclico monocíclico de R⁸ y R⁹;

35 los sustituyentes del grupo amino cíclico formado por R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y los sustituyentes del grupo alquileo C₁₋₆ y el grupo alquilenilo C₁₋₆ de Q¹ son como se ha definido en la reivindicación 1; y el grupo heterocíclico monocíclico se define como en la reivindicación 1; en el que se excluye el compuesto siguiente:

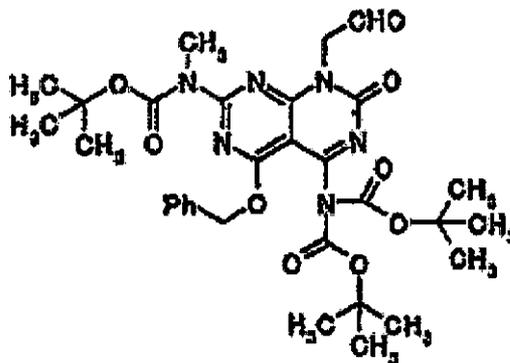
40



21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Z^1 es un grupo representado por la fórmula general CR^7 (en la que R^7 indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo amino opcionalmente protegido o sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, alcoxi C_{1-6} , cicloalquiloxi, aralquiloxi, alcanóilo, ureido o heterocíclico monocíclico, o un grupo representado por una fórmula general $Q^1CONR^8R^9$, $Q^1CO_2R^{10}$ o Q^1CN (en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi C_{1-6} , alcanosulfonilo o heterocíclico monocíclico, o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que R^8 y R^9 se unen, un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido; R^{10} indica un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; y Q^1 indica un grupo alquilenilo C_{1-6} o alquenileno C_{2-6} opcionalmente sustituido o un enlace));
 5 en el que los sustituyentes del grupo amino, grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C_{1-6} , grupo cicloalquiloxi, grupo aralquiloxi, grupo alcanóilo, grupo ureido y grupo heterocíclico monocíclico de R^7 , los sustituyentes del grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo, grupo aralquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C_{1-6} , grupo alcanosulfonilo y grupo heterocíclico monocíclico de R^8 y R^9 ,
 10 los sustituyentes del grupo amino cíclico formado por R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y los sustituyentes del grupo alquilenilo C_{1-6} y el grupo alquenileno C_{1-6} de Q^1 son como se ha definido en la reivindicación 1; y el grupo heterocíclico monocíclico se define como en la reivindicación 1.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en el que Z^1 es un grupo representado por la fórmula general CR^{7a} (en la que R^{7a} indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido);
 20 en el que los sustituyentes para el grupo alquilo C_{1-6} y el grupo alcoxi C_{1-6} de R^{7a} se definen como en la reivindicación 3.

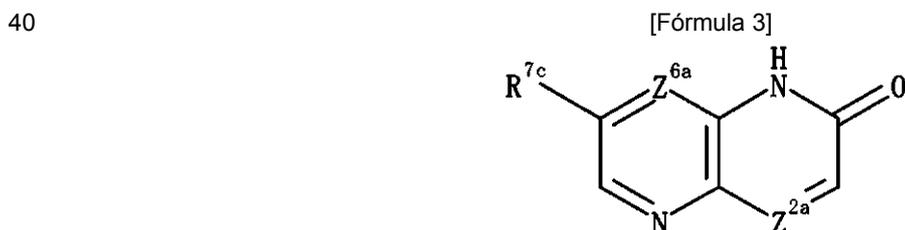
23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en el que X^{1a} es un grupo metileno; e Y^2 es un grupo carbonilo; en el que se excluye el compuesto siguiente:



24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en el que Z^1 , Z^2 y Z^4 son cada uno CH; Z^3 es un átomo de nitrógeno; Z^5 es un grupo representado por una fórmula general CR^{7d} (en la que R^{7d} es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido); y Z^6 es un átomo de nitrógeno o CH; en el que los sustituyentes para el grupo alquilo C_{1-6} y el grupo alcoxi C_{1-6} de R^{7d} se definen como en la reivindicación 10.

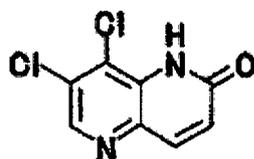
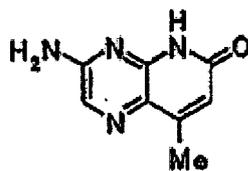
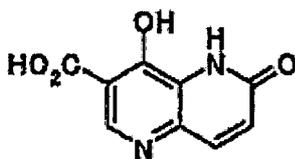
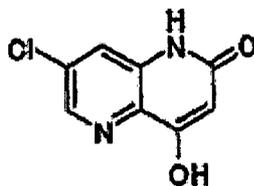
25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en el que Z^5 es un grupo representado por la fórmula general CR^{7e} (en la que R^{7e} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6}).

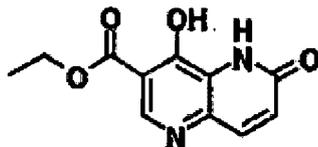
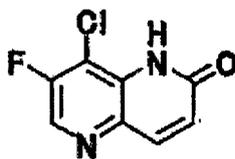
26. Un compuesto representado por una fórmula general:



45 en la que R^{7c} es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo amino opcionalmente protegido o sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, alcoxi C_{1-6} , cicloalquiloxi, aralquiloxi, alcanóilo, ureido o heterocíclico monocíclico, o un grupo representado por una fórmula general $Q^1CONR^8R^9$, $Q^1CO_2R^{10}$ o Q^1CN (en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno son un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi C_{1-6} , alcanosulfonilo

o heterocíclico monocíclico, o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que R^8 y R^9 se unen, un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido; R^{10} indica un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; Q^1 indica un grupo alquileo C_{1-6} o alquenileno C_{2-6} opcionalmente sustituido o un enlace); Z^{2a} y Z^{2b} son iguales o diferentes y cada átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula general CR^7 (en la que R^7 indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo amino opcionalmente protegido o sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, alcoxi C_{1-6} , cicloalquiloxi, aralquiloxi, alcanoilo, ureido o heterocíclico monocíclico, o un grupo representado por una fórmula general $Q^1CONR^8R^9$, $Q^1CO_2R^{10}$ o Q^1CN (en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno son un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi C_{1-6} , alcanosulfonilo o heterocíclico monocíclico, o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que R^8 y R^9 se unen, un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido; R^{10} indica un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; y Q^1 indica un grupo alquileo C_{1-6} o alquenileno C_{2-6} opcionalmente sustituido o un enlace)); en el que los sustituyentes para el grupo amino de R^{7c} son uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ; grupos alquililo C_{2-6} y alcoxi C_{1-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo acilo, un grupo arilo y un grupo heterocíclico monocíclico; los sustituyentes del grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C_{1-6} , grupo cicloalquiloxi, grupo aralquiloxi, grupo alcanoilo, grupo ureido y grupo heterocíclico monocíclico de R^{7c} son uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, grupos hidroxilo y carboxilo opcionalmente protegidos, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ; grupos alquililo C_{2-6} y alcoxi C_{2-6} que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo arilo, y un grupo heterocíclico monocíclico; los sustituyentes del grupo amino, grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C_{1-6} , grupo cicloalquiloxi, grupo aralquiloxi, grupo alcanoilo, grupo ureido y el grupo heterocíclico monocíclico de R^7 , los sustituyentes del grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo, grupo aralquilo, grupo arilo, grupo alcoxi C_{1-6} , grupo alcanosulfonilo y grupo heterocíclico monocíclico de R^8 y R^9 ; los sustituyentes del grupo amino cíclico formado por R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y los sustituyentes del grupo alquileo C_{1-6} y el grupo alquenileno C_{1-6} de Q^1 son como se ha definido en la reivindicación 1; y el grupo heterocíclico monocíclico son como se define en la reivindicación 1. en el que se excluyen los compuestos siguientes:





5 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en el que R^{7c} es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido; Z^{2a} es CH; y Z^{6a} es un átomo de nitrógeno o CH; en el que los sustituyentes para el grupo alquilo C_{1-6} y el grupo alcoxi C_{1-6} de R^{7c} se definen como en la reivindicación 26.

28. Un agente antimicrobiano que contiene el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.